Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
und dem Zentralinstitut für Anästhesiologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
der Universität Tübingen

Das Verhalten des Lipidstoffwechsels nach kieferchirurgischen Eingriffen unter Anwendung verschiedener Kombinationsformen der Ataranalgesie!

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Paul Werner Kronwitter
aus Dillingen
1980

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
und dem Zentralinstitut für Anästhesiologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
der Universität Tübingen

Das Verhalten des Lipidstoffwechsels nach kieferchirurgischen Eingriffen unter Anwendung verschiedener Kombinationsformen der Ataranalgesie!

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Paul Werner Kronwitter
aus Dillingen
1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. H. Heimann
Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Heller
	Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer
	Prof. Dr. R. Schorer

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0008

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Einleitung	3
II	Anaesthesieverfahren und pharmakologische Gesichtspunkte	5
	1) Narkose und Anaesthesieverfahren	5
	2) Pharmakologische Gesichtspunkte	7
	a) Flunitrazepam	7
	b) Fortral®	9
	c) Ketanest®	10
	d) Inhalationsnarkotikum und Relaxantien	11
III	Bedeutung der Parameter des Lipidstoffwechsels	12
	1) Unveresterte und veresterte Fettsäuren	12
	2) Cholesterin	14
	3) ß-Lipoproteide	15
	4) Gesamtlipide	16
	5) Phosphatide	17
	6) Glyceride	18
IV	Methodik	20
	1) Krankengut	20
	2) Anaesthesiemethodik	20
	a) Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral® und künstlicher Beatmung	20
	b) Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral® und Spontanatmung	21
	c) Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest® und Spontanatmung	21
	3) Materialgewinnung	21
	a) bei Patienten unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral® und künstlicher Beatmung	21
	b) bei Patienten unter Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral® und Spontanatmung	22
	c) bei Patienten unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest® und Spontanatmung	23

4) Bestimmung der Parameter 23
a) unveresterte Fettsäuren 23
b) veresterte Fettsäuren 24
c) Cholesterin 24
d) ß-Lipoproteide 25
e) Gesamtlipide 26
f) Anorganischer Phosphor und Phosphatide 26
g) Triglyceride 27

5) Statistik 28
a) Student T-Test 29
b) Korrelationen 29

6) Ergebnisse 32
α) Ergebnisse der Parameterstatistik 32
ß) Ergebnisse der Produkt-Moment Korrelationen 36

V Diskussion 40

VI Zusammenfassung 46

VII Anhang:
Tabellen und graphische Darstellungen
1) Parameterstatistik 49
a) Tabellen zur Parameterstatistik 49
b) Graphische Darstellungen (Parameterstatistik) 62

2) Korrelationen
a) Tabellen zu den Produkt-Moment Korrelationen 75
b) Graphische Darstellungen zu den Korrelationen 81

VIII Literaturnachweis 84

I. Einleitung und Aufgabenstellung

Jedes Pharmakon hat eine erwünschte Wirkung und eine unerwünschte Nebenwirkung. Betroffen sind von dieser meist das kardiovaskuläre System, Magen (bei oraler Zufuhr) oder Leber als Organ des Metabolismus.

Bekannt ist im Zusammenhang mit Narkose die Diskussion über die Hepatotoxizität von Halothan (4, 19, 27). Hierbei ist jedoch nichts bewiesen, aber die Frage nach der Gefahr einer Leberschädigung durch Narkotika bleibt.

Demzufolge fordert die Anaesthesie Substanzen, die möglichst wenig toxisch und selektiv auf das ZNS wirken, ohne andere Nebenwirkungen zu zeigen. In der Praxis ist dieser Idealfall jedoch nicht realisierbar.

Aber nicht nur die zur Narkose verwendeten Pharmaka zeigen Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge des Organismus, auch die durch Operation bedingten psychischen Vorgänge (wie Stress, Angst) sind nicht ohne Auswirkungen auf den Metabolismus. Die Abgrenzungen zwischen beiden Komponenten sind jedoch schwierig und bis heute nicht restlos abgeklärt.

Deshalb ist es bei neuen Pharmaka naheliegend, Untersuchungen über Nebenwirkungen und deren Ausmaß in Bezug auf den Metabolismus - besonders des Kohlehydrat, Lipid- und Energiestoffwechsels - bzw. dessen Veränderungen während der Narkose anzustellen.

Sinn dieser Arbeit war es nun, Veränderungen von Parametern des Lipidstoffwechsels während einiger Formen der Ataranalgesie festzustellen und Richtung und Ausmaß evtl. vorhandener Beeinflussung der Lipidfraktionen mit Literaturangaben über andere Anaesthesieverfahren zu vergleichen.
Es fanden folgende Formeln der Ataranalgesie Anwendung:

Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und
künstlicher Beatmung
Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R}
unter Spontanatmung

Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest[R]
unter Spontanatmung

Erfaßt wurden durch unsere Untersuchungen folgende Stoffwechselparameter: Unveresterte und veresterte Fettsäuren, Cholesterin, ß-Lipoproteide, Gesamtlipide, Phosphatide, Glyceride.

II. Anaesthesieverfahren und pharmakologische Gesichtspunkte

1. Narkose und Anaesthesieverfahren

Unter Narkose im medizinischen Sinne versteht man einen Zustand, bei dem durch Lähmung zentralnervöser Strukturen bestimmte Funktionen des ZNS wie Bewußtsein, Schmerzempfindung und Schmerzreaktion ausgeschaltet werden, während lebenswichtige vegetative Funktionen wie Kreislauf und Atmung erhalten bleiben. Die Narkose ist so ein Zustand zentraler Dämpfung, der von Sedierung bis zum Koma reicht.

Es werden bei Gabe eines Narkotikums mit steigender Konzentration zuerst Hirnrinde, dann Dienzephalon, Mittelhirn, Rückenmark und zuletzt Medula oblongata ausgeschaltet. Dabei sind die genauen Wirkungsmechanismen noch nicht bekannt. Nach der wahrscheinlichsten Theorie von L. Pauling sollen Narkotika durch Änderung der elektrischen Leitfähigkeit den Funktionsfall verursachen.

Man unterscheidet bei Narkotika zwei Gruppen:
Inhalationsnarkotika, die, durch Apparate gesteuert, über die Atemluft aufgenommen werden, und zum anderen Injektionsnarkotika, die iV oder iM gespritzt werden. Dabei ist die Dosis meist vom Körpergewicht abhängig.

Um die applizierte Menge zu reduzieren, wird eine sogenannte Kombinationsnarkose angewandt. Dabei tritt durch Zusatz von Analgetika und von zentraldämpfenden Pharmaka eine Potenzierung des eigentlichen Narkotikums ein, wodurch dieses in der Menge erheblich reduziert werden kann, was mit einer Reduktion der Toxizität einhergeht. Anstelle der tiefen Bewußtlosigkeit des Patienten tritt ein Zustand psychischer Indifferenz und motorischer Ruhe (68). Bekannt ist die von De Castro und Mundeleer (24, 25) kombinierte Anwendung eines Neuroleptikums mit einem starkwirkenden Analgetikum. Das Verfahren wurde 1959 vorgestellt und Neuroleptanalgesie genannt. Dabei wird heute als Analgetikum das von Jansen und Mit. 1962 sythetisierte Fentanyl verwendet. Als Neuroleptikum (im englischen Sprachgebrauch auch major tranquilizer genannt) wird heute Dehydrobenzperidol (auch Droperidol, DHB) und Diazepam benutzt.

Es kann jedoch jedes starkwirkende Neuroleptikum vewendet werden, das eine ausreichende psychische Indifferenz und vegetative Dämpfung erzeugt.

Es lag nun nahe, in Abwandlung des ursprünglichen Gedankens der NLA, gerade für kleinere operative Eingriffe Ataraktika (im engl. Sprachgebrauch minor tranquilizer,. z. B. Benzodiazepin-Derivate) statt Neuroleptika einzusetzen und ebenso das stark atemdepressive Fentanyl durch andere Analgetika (z. B. Benzozozin-Derivate) oder durch Ketamine zu ersetzen.

K.D. Brockmüller stellte 1972 ein Verfahren vor, bei dem er Diazepam (Valium^{R} Roche) und Pentazocin (Fortral^{R} Wintrop) verwendete und als Analgosedierung bezeichnete. Dabei bleiben die Patienten in den meisten Fällen kooperativ und sind nach ca. 1 h bei nicht Prämedikation sogar schon passiv verkehrstüchtig (18).

Wesentlich verbessert wurde jedoch das Verfahren durch die Anwendung von Flunitrazepam (Rohypnol^{R}, Fa. La Roche) anstatt Diazepam (Valium^{R}, Fa. La Roche), bedingt durch die stark anamnestische Wirkung des Flunitrazepams.
Bei den vorliegenden Fällen kam stets die Kombination des hypnotisch anamnestisch, ataraktisch und antikonvulsiv wirkenden Flunitrazepam mit einem Analgetikum zur Wendung.

1972 zeigte J. de Castro auf dem 5ten Anaesthesiologen Kongress in Japan ein Verfahren auf, bei dem er u.a. Ketamin mit Flunitrazepam (Rohypnol 5-4200, Fa. Roche) kombinierte und zufriedenstellende Resultate erreichte. Er nennt das Verfahren Ataranalgesie (23).
Es fallen unter Ataranalgesie sämtliche Wirkstoffkombinationen, deren narkotischer Effekt auf der Kombination von Benzodiazepam (Ataraktika) und Analgetika beruhen. Vontin et al. (128) schlägt unter dem Oberbegriff Ataranalgesie folgende Einteilung vor:

Primär wird unterschieden in

1) Spontanatmung, - dabei wird nicht intubiert, der Patient atmet von sich aus - spontan -, - und in
2) künstliche Beatmung mit endotrachealer Intubation.

Es wird weiterhin in folgende Pharmakakombinationen unterteilt, die entweder unter Spontanatmung oder mit Intubation zur Anwendung kommen:

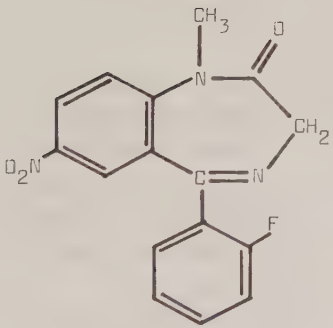
a) Flunitrazepam mit Ketamin

b) Flunitrazepam mit Fortral^{R}
unter Spontanatmung als Analgosedierung bezeichnet (18). Dabei ist jedoch die zusätzliche Gabe eines Lokalanaesthetikums obligat.

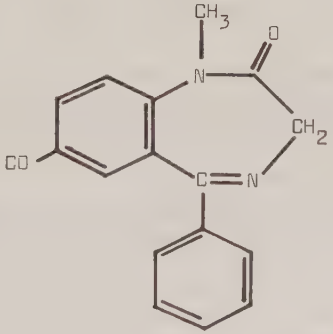
2) Pharmakologische Gesichtspunkte

a) Flunitrazepam (Rohypnol 5-4200^{R})
Flunitrazepam (Rohypnol^{R}/Fa. Hoffmann - La Roche) ist ein Benzodiazepamderivat und chemisch eng verwandt mit Diazepam (Valium^{R}).

Formel:



Flunitrazepam



Valium^{R}

Flunitrazepam besitzt hypnotische und muskelrelaxierende Eigenschaften (23, 56, 116, 128). Untersuchungen zeigten generell eine große Ähnlichkeit zwischen der Wirkungsweise von Diazepam und Flunitrazepam (91, 115, 3). Sie besteht in einer hemmenden Wirkung auf den limbischen Cortex, auf Thalamus, Hypothalamus und Formatio retikularis. Die Hauptangriffspunkte im ZNS und der genaue Wirkungsmechanismus lassen sich jedoch noch nicht genau festlegen.

Flunitrazepam wird wie die anderen Benzodiazepinderivate in der Leber abgebaut und die Metaboliten hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Untersuchungen an Tieren wiesen nach, daß Flunitrazepam keine toxischen Nebenwirkungen besitzt. Es wurden dabei 6 Wochen lang Hunden, Mäusen und Ratten 100 mg/kg gegeben, ohne erfaßbare Auswirkungen.
Bei Erfahrungen am Menschen traten bei einer Gabe von 20 mg/Pat. täglich 6 Wochen lang keine Veränderungen des Blutbildes oder der Leberwerte auf (80).

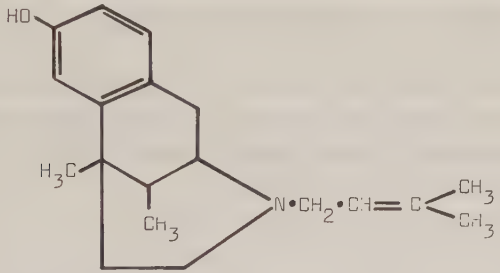
Wirkungsmechanismen:
Während die Neuroleptika auf die Formatio retikularis wirken, schirmen die Ataraktika den Thalamus und das limbische System ab. Sie werden deshalb auch "limbische Blocker" bezeichnet (13). Dabei werden GABA - erge Hemmechanismen verstärkt. Sie rufen den Schlaf also durch chemische Abschirmung der einwirkenden Reize hervor.
Eine wichtige Eigenschaft der Benzodiazepine im Zusammenhang mit der Narkose kommt bei Flunitrazepam besonders stark zur Geltung, die Narkosepotenzierung: dadurch kann die Dosis der Analgetika stark reduziert werden (81, 116).
Als Dosierung werden meist 1-2 mg Flunitrazepam als genügend erachtet, selbst für stundenlange Narkosen. Dabei richtet sich die Menge des zu gebenden Flunitrazepams nicht nach dem Körpergewicht des Patienten, sondern nach seiner Vigilität.
Flunitrazepam zeigt keinen negativ inotropen Effekt und der Blutdruckabfall nach Beginn der Narkose wird von allen Autoren als periphere Vasodilatation interpretiert (57, 80, 124, 128).
Bei richtiger Anwendung kann dieser Effekt bei Kombination mit Ketaminen aufgehoben werden (s. unter Ketanest^{R}). Genauso gering ist die Wirkung auf die Atmung, wobei nur geringe Atemdepressionen gefunden werden (30, 80, 124).

Folgende Eigenschaft des Flunitrazepams ist noch besonders erwähnenswert:
Bei beatmeten Narkosen wird nach Beenden der Lachgasbeatmung der Patient innerhalb kürzester Zeit ansprechbar (80).

b) Fortral^{R}

Pentazocin (Fortral^{R} Fa. Wintrop) ist ein Benzozocin Derivat, ein Morphinantagonist, mit starker analgetischer Wirkung, die etwa der des Morphiums entspricht.

Formel:



Pentazocin

Analgetika greifen am ZNS an und schwächen durch Hemmung der Schmerzzentren das Empfindungsvermögen für Schmerzreize ab, oder heben sie auf, wobei das Bewußtsein und andere sensorische Empfindungen nicht wesentlich beeinträchtigt werden.
Untersuchungen haben gezeigt, daß bei parenteraler Zufuhr 30 mg Pentazocin ungefähr die gleiche analgetische Wirkung besitzen, wie 10 mg Morphin (6).

Wirkung auf Atmung und Kreislauf:
Bei parenteraler Zufuhr hemmt Pentazocin die Atmung wie Morphin. Jedoch besteht der wesentliche Unterschied von Fortral^{R} gegenüber Opiaten hinsichtlich der Atemdepression darin, daß bei Wiederholung der Zufuhr von Pentazocin es nicht zu einer Steigerung der anfangs erreichten Atemdepression kommt (28, 59).
Verschiedene Beobachtungen zeigen, daß am Herzen leichte Frequenzerhöhungen und ß-Rezeptoren-stimulierende Effekte auftreten (89, 111). Außerdem bewirkt Fortral^{R} einen Druckanstieg in der Arteria pulmonalis (73, 113, 121).

Untersuchungen namhafter Autoren (7, 9, 10) haben weiterhin gezeigt, daß bei parenteralem Mehrangebot der Organismus autoregulierend eingreift und die die Metabolisierungskapazität übersteigende Substratmenge nicht metabolisiert im Urin wieder ausscheidet. So führt Fortral^{R} selbst bei Leberschädigung nicht zur Akkummulation.

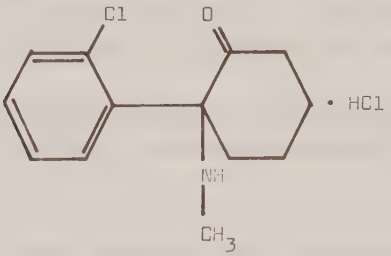
Als Dosis wurden bei der Analgosedierung 30 mg gegeben. Bei nachlassender Wirkung erfolgte eine Nachinjektion von 15-30 mg.

Erwähnenswert erscheint noch, daß die Abhängigkeit im Gegensatz zu den Opiaten als sehr gering bezeichnet wird (132, 134, 135). Der Grund hierfür ist wohl darin zu suchen, daß zwar Euphorie - wenn auch selten - vorkommt, hohe Dosen jedoch Dysphorie erzeugen (15, 72).

c) Ketanest^{R}

Ketamin (Ketanest^{R} Fa. Parke-Davis) ist ein Phencyclidinderivat, ein Allgemeinanaesthetikum, mit anaesthetischer und analgetischer Wirkung. Es besitzt unter den gebräuchlichen Anaesthetika keine Verwandten.

Formel:



Ketanest^{R}

Ketanest hat eine starke analgetische Wirkung und beeinflußt selektiver als andere Narkotika (Barbiturate und Inhalationsnarkotika) das thalamokortikale System und weniger das retikuläre System und den limbischen Cortex, d. h. Ketamin besitzt keine ausgesprochen sedative und hypnotische Wirkung. Es tritt zwar Bewußtseinsverlust und Amnesie ein, die Atmung bleibt jedoch suffizient und wird durch Ketamin zentral kaum beeinflußt, wobei jedoch Atemrhythmusänderungen auftreten (74, 78, 82, 101, 117, 48, 100).

Der Muskeltonus und die Reflextätigkeit sind weitgehend erhalten.
Der stimulierende Effekt auf das kardiovaskuläre System ist charakteristisch für Ketamin und läßt es eine Sonderstellung unter den Anaesthetika einnehmen (76).
So fanden viele Autoren (54, 110, 77, 79, 82, 88) nach ca. 2 mg/kg Ketanest einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie eine Erhöhung der Herzfrequenz. Dabei wird von manchen Autoren (69, 77, 99) als Ursachen sowohl eine katecholaminähnliche Wirkung des Ketamins auf adrenerge Rezeptoren der Peripherie als auch anticholinerge parasympathikolytische Effekte angenommen.
An Nebenwirkungen treten bei Erwachsenen beim Aufwachen unangenehme Träume, gesteigerte psychomotorische Aktivität und körperliche Mißempfindungen auf.
Als Dosis wurden bei uns bei der Ataranalgesie 0,5-1 mg Ketanest^{R} pro kg Körpergewicht gegeben. Beim Nachlassen der Analgesie wurden 0,5-1 mg pro kg nachinjiziert.
Die Wirkung tritt bei i.V. Applikation nach ca. 30 sek. ein.
Ketamin wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert und über die Niere ausgeschieden.
Beachtenswert erscheint noch die gute Gewebsverträglichkeit von Ketanest^{R}, die auch eine i.m. Injektion zuläßt, die besonders bei Kindern Anwendung findet.

d) Inhalationsnarkotikum und Relaxantien

Bei der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung wurde ein Lachgas/Sauerstoffgemisch im Verhältnis 3:1,5 l/min gegeben. N_2O besitzt nur eine schwache narkotische Wirkung. Es bedarf also zu einer Vollnarkose noch zusätzlicher zentraldämpfender Pharmaka (116).
Lachgas zeigt nur einen geringen kardiodepressiven und atemdepressiven Effekt (108).

Als Muskelrelaxantien wurden Succinylcholin, Flaxedil und Pancuronium verwendet.

III. Bedeutung der Lipid-Fraktionen (Parameter) im Stoffwechsel

Die im Blut vorkommenden Lipide werden aus der Nahrung entweder als unveresterte Fettsäuren oder aus anderen Lipoiden abgespalten resorbiert. Sie können aber auch in der Leber, jedoch auch unabhängig von ihr, im Fettgewebe, über den Fettsäurecyclus entweder aus Kohlehydraten oder aus Eiweißen synthetisiert werden.

Der Abbau der Fettsäuren erfolgt durch ß-Oxydation zur aktivierten Essigsäure und anschließender Einschleusung zur Endoxidation in den Citronensäurecyclus.

1. Unveresterte und veresterte Fettsäuren

Normalwerte: unveresterte Fettsäuren: 0,3-0,7 mmol/l
veresterte Fettsäuren: -430 mg/100 ml

Etwa 90 % der Fettsäuren im Blut liegen als wasserunlösliche Phosphatide, Glycerin und Cholesterinester vor, die erst durch Verbindung mit Plasmaproteinen wasserlöslich sind. Weniger als 10 % der Fettsäuren sind in Form unveresterter Fettsäuren lose an Albumin gebunden (33, 42).
Es stammen die unveresterten Fettsäuren in der Hauptsache aus dem Fettgewebe, aber auch durch Lipoproteidase bewirkte Hydrolyse von im Serum transportierten Triglyceriden; dabei wird die Konzentration der unveresterten Fettsäuren weitgehend von der Geschwindigkeit der Freisetzung aus dem Fettgewebe und dem Verbrauch zur Deckung des Energiebedarfs wesentlich aller Organe und Muskeln bis auf das ZNS bestimmt (52). So kann man die Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Blut als Maß für die Fettsäuremobilisation zur Energiebereitstellung sehen. Die unveresterten Fettsäuren zeigen bei einer Halbwertszeit von 2-4 min. mit 160 g/Tag den größten Umsatz aller Serumlipide (52, 43, 66).
Es darf jedoch der Stoffwechsel der unveresterten Fettsäuren nicht nur isoliert für sich gesehen werden, denn es besteht eine sehr enge Beziehung zum Glucosestoffwechsel, so daß man von einem Glucose-Fettsäurecyclus sprechen kann (102).

Eine endogene Glucosemobilisation bewirkt einen Abfall der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Serum durch verminderte Lipolyse, wobei andererseits ein erhöhter Spiegel der unveresterten Fettsäuren die Nutzung der Glucose in der Muskelzelle durch Blockade deren Fermentsystem hemmt (1, 12).

Auch Hormone nehmen Einfluß auf die Menge der unveresterten Fettsäuren im Plasma. Insulin wirkt hemmend auf die Freisetzung von unveresterten Fettsäuren. Im Gegensatz dazu steigert Adrenalin und Noradenalin die Konzentration der unveresterten Fettsäuren (32, 52).

Dabei handelt es sich bei dem Anstieg des Serumspiegels der unveresterten Fettsäuren nicht nur um einen relativen, durch Hemmung der Veresterung der unveresterten Fettsäuren, sondern auch um eine absolute Erhöhung durch Fettsäuremobilisation, was sich an dem gleichzeitigen Anstieg des Glycerinspiegels zeigt (17).
Namhafte Autoren sind der Meinung (17, 66), daß zum quantitativen Erfassen der Lipidmobilisation die Bestimmung des freien Glycerins ein genauerer Maßstab ist, als die unveresterten Fettsäuren, da sie zum Teil sofort wieder verestert werden, ohne erst ins Serum zu gelangen. Außerdem tritt möglicherweise eine gesteigerte Mobilisation durch stärkere Durchblutung und größere Aufnahme ins Gewebe nicht in Erscheinung. Andererseits wird das freie Glycerin aus dem Serum größtenteils durch die Leber entzogen. Das Fettgewebe ist nur in begrenztem Umfang in der Lage, freies Glycerin zu verwerten, so daß eine gesteigerte Durchblutung des Gewebes die Elimination des freien Glycerins aus dem Blut kaum beeinflußt.
Nerven beeinflussen aber auch direkt die Konzentration der unveresterten Fettsäuren. Eine Stimulation von zum Fettgewebe laufenden Nerven bedingt eine Vasokonstriktion und damit verminderte Durchblutung. Diese Vasokonstriktion hemmt die Freisetzung von unveresterten Fettsäuren (103). Es wurde durch elektrische Reizung von Regionen des Mesenzephalon und Dienzephalon von Hunden eine Erhöhung des Plasmaspiegels der unveresterten Fettsäuren sowie eine Erhöhung des HMVs und Blutdrucks beobachtet. So scheint eine unmittelbare Beeinflussung des Spiegels der unveresterten Fettsäuren durch Zentren im Gehirn vorzuliegen.

Der Effekt der Lipolyse zeigt sich aber auch im Fettgewebe ohne kardiovaskuläre Effekte. Vermutet wird, daß es Zentren gibt, von denen die sympathische Innervation des Fettgewebes ausgeht; sie scheinen im Thalamus und Dienzephalon lokalisiert zu sein. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß Zentren im Hypothalamus und Mesenzephalon ziemlich gezielt das, das Fettgewebe innervierende sympathische Nervensystem beeinflussen (103, 94, 58). Auch "externe" Faktoren wie Operation und Narkose nehmen Einfluß. Eine Narkose mit Pentobarbital bedingt eine starke Verminderung der Lipidmobilisation, wobei diese von der Tiefe der Anaesthesie abhängig ist (20, 65, 70). Bekannt ist der Anstieg der unveresterten Fettsäuren nach Operationen, der unter diesen Umständen nachteilige Effekt wie Lipidinfiltrationen ins Herz und in andere Organe, erhöhte Körpertemperatur und dadurch bedingte Aktionen von Katecholaminen sowie eine Tendenz zur Thrombose bewirken kann. Andererseits sinkt die Lipidmobilisation und die thermisch bedingten Aktionen der Katecholamine bei metabolischer Azidose; bedeutend möglicherweise bei verschiedenen Schockarten, da sich das Angebot von oxydierbaren Substanzen verringert (22, 90).

Es wird also auf Streß über das sympathische Nervensystem mit Steigerung der Zufuhr von oxidierbaren Substraten geantwortet. Hierbei vermindert jedoch die Mobilisation von Lipiden und die Hemmung von Insulinsekretion durch erhöhte sympathische Aktivität die Nutzung von Kohlehydraten im nicht nervlichen Gewebe und verhindert so viele Stoffwechselprozesse.

2) Cholesterin

Normalwerte: Freies Cholesterin: 36 - 96 mg/100 ml
Gesamt Cholesterin: 180-240 mg/100 ml

Cholesterin ist ein sehr häufig, ubiquitär im menschlichen Organismus vorkommendes Steroid und wesentlicher struktureller Bestandteil des Körpergewebes. Es liegt sowohl in freier als auch in veresterter Form vor. Durch die Nahrung wird dem Organismus wechselnde Mengen an Cholesterin zugeführt. Der größte Teil jedoch entsteht endogen. Zu dieser Biosynthese aus Acetat sind prinzipiell alle Gewebe des Körpers in der Lage; das Leberparenchym bildet jedoch ca. 90 % des Serumcholesterins.

Dessen Konzentration hängt unter anderem von folgenden Faktoren ab: Entrale Resorption. Cholesterinsynthese, Elimination und Weiterverwertung. Eine Relation zur Konzentration des Cholesterins im Blut haben Körpergewicht und körperliche Aktivität, ebenso wie Hormone und Medikamente (46, 31, 138). Nur etwa 10 % des gesamten Cholesterins des menschlichen Organismus findet sich im Blut. Dabei sind ungefähr 70 % des Serumcholesterins mit Fettsäuren verestert. Es entsteht zuerst freies Cholesterin im Serum, das erst sekundär verestert wird. Das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin wechselt von Organ zu Organ, ist im Serum jedoch außerordentlich konstant. Der Transport des Cholesterins erfolgt dort größtenteils durch Lipoproteide.
Der Abbau von Serumcholesterin findet in der Leber statt; dabei werden Gallensäuren als das hauptsächliche Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels angesehen. So ist die Elimination des Cholesterins von einer funktionsfähigen Leber abhängig (8).
Eine erhöhte Serumcholesterinkonzentration beinhaltet die Gefahr der Angina pectoris und des Herzinfarkts. Ein Absinken der Cholesterinkonzentration im Serum, durch Ausbleiben der Veresterung von Nahrungscholesterin mit Fettsäuren in der Leber, ist Zeichen für einen akuten Leberschaden (21).
Jedoch muß eine Änderung des Serumcholesterinspiegels nicht nur eine Folge einer Leberfunktionsstörung sein. Bekannt ist ein Abfall nach Hungerstreß und Streß durch Narkose und Operation sowie ein Anstieg während emotioneller Belastung. Dabei wurde festgestellt, daß die Höhe der Cholesterinkonzentration im Serum gleichbedeutend mit der Stärke des Streß ist (86, 53, 133).

3. ß-Lipoproteide

Normalwert: 360 - 640 mg/100 ml

Da Lipide nicht wasserlöslich sind, sind sie im Blut entweder als Emulsionspartikel - Chylomikronen - oder als an Proteine gebundene, in wässrigem Milieu stabile Lipoproteine vorhanden (44).
Diese Lipoproteine werden hauptsächlich in der Leber synthetisiert, wobei sie eine für das jeweilige Lipoprotein typische Zusammensetzung an Lipoiden und Proteinen haben.

Man unterscheidet 4 Gruppen: α-, β- und prae β-Lipoproteine und Chylomikronen. Es sind 3 verschiedene Proteinanteile bekannt, die mit den Phosphatiden den Aufbau und die Funktion der Plasma-Lipoproteine charakterisieren (43, 112).
Beinahe der ganze Lipid-Transport im Blut wird heute als Funktion besonders ausgestatteter Proteine gesehen. Dabei findet auf die einzelnen Lipoproteinfraktionen eine typische Verteilung statt. Es entfallen dabei auf die β-Lipoproteine, deren biologische Bedeutung heute im Transport von Lipiden zwischen Blut und Gewebe gesehen wird, 2/3 des Cholesterintransports und der größte Teil des Triglycerid-Transports (55, 71, 123).

Der Lipidanteil der β-Lipoproteide setzt sich im Einzelnen wie folgt zusammen: 34 % Cholesterin, 25 % Phosphatide und 7 % Triglyceride. Die Konzentration der β-Lipoproteide im Blut steigt oder fällt deshalb mit der des Cholesterins und der der Phosphatide (49).
Psychische Streßsituationen können einen Anstieg der Lipoproteide im Serum bedingen (63, 64, 22).
Der Abbau der Lipoproteine erfolgt durch die Lipoproteinlipase. Es werden auf Albumin die entstehenden unveresterten Fettsäuren übertragen und von diesen an das verbrauchende Gewebe abgegeben (21). Dabei beträgt die Halbwertszeit von β-Lipoproteiden ca. 4 Tage (43, 112).

4) Gesamtlipide

Normalwert: 400 - 1000 mg/100 ml

Unter Gesamt-Lipide im Serum werden Lipide, Lipoide (fettartige Verbindungen), Lipochrome und andere in Fettlösungsmitteln lösliche Stoffe (z. B. Hormone) zusammengefaßt. Die Höhe der Gesamtlipide wird wesentlich von der Menge der Triglyceride, Phosphatide und von Cholesterin bestimmt.

Der Wert der Gesamtlipidbestimmung ist allerdings umstritten, da die Streuung der Normalwerte sehr stark ist. Dabei variieren die Angaben über die physiologischen Werte selbst bei namhaften Autoren erheblich.

Es werden von THANNHAUSER 400 - 700 mg %, von SCHETTLER 500 - 800 mg % und von SCHULZE 180 - 680 mg % als Gesamtlipidkonzentrationen unter physiologischen Bedingungen angegeben (120, 106, 109).
So eignet sich die Bestimmung der Gesamtlipide nur als Suchtest. Bei erhöhtem Gesamtlipidspiegel ist also eine Abklärung der einzelnen Lipidfraktionen nötig.

5) Phosphatide

Normalwerte: 150 - 250 mg/100 ml

Phosphatide sind Stoffe, die als wesentlichen Bestandteil neben Lipiden ein Phosphorsäuremolekül enthalten. Im Serum nehmen sie, neben Cholesterin und Triglyceriden, 1/3 des Gesamtlipidgehaltes ein. Die Phosphatide setzen sich zu ca. 2/3 aus Lecithin, ca. 1/5 aus Sphingomyelin und der Rest aus Kephalin und Lysolecithin zusammen.
Lecithin ist - ubiquitär und reichlich vorkommend - an der Zellatmung und Membranbildung beteiligt; Sphingomyelin kommt eine wichtige Bedeutung beim Aufbau der Markscheiden des Nervensystems zu.
Kephalin kommt hauptsächlich im Rückenmark und Gehirn vor. Außerdem spielt der hohe Kephalingehalt in Thrombozyten bei der Blutgerinnung eine Rolle. Lysolecithin besitzt die Fähigkeit zur Lyse der Erythrozyten. Die Phosphatide nehmen ca. 50 % der Lipide im ZNS ein; dabei zeigen eben diese einen besonders intensiven Stoffumsatz (16, 32, 41).

Die Phosphatide werden im Blut, mit Ausnahme des Lysolecithins, durch Lipoproteine transportiert, für deren Stabilisierung im Serum sie verantwortlich sind (35).
Untersuchungen über die Bedeutung des Transports von Fettsäuren in Form von Plasmaphosphatiden haben gezeigt, daß er von untergeordneter Bedeutung ist im Vergleich zu unveresterten Fettsäuren und Glyceriden (5).
Der Aufbau, die Regulation und der Abbau der Phosphatide im Blut fällt fast ausschließlich der Leber zu. Dabei findet ein Austausch von Blutphosphatiden und Leberzellphosphatiden statt.

Durch Leberfunktionsstörungen ist sowohl die Abgabe wie die Rückresorption gestört, so daß der Serumspiegel formal konstant bleibt. Es läßt sich also bei Phosphatiden im Blut kein Rückschluß auf Leberstörungen ziehen (39, 43). Nach Operationen wurden Abnahmen des Plasmaphospholipidspiegels beobachtet (130). Signifikante Erhöhungen durch neugebildete Phosphatide im Serum wurden nach intensiven Streßreizen bei Ratten gefunden (130).

6) Triglyceride

Normalwerte:	Gesamt-Glycerin:	8.2 - 16.9 mg/100 ml
	Triglyceride:	74 - 172 mg/100 ml
	Freies Glycerin:	0.5 - 1.7 mg/100 ml

Unter Triglyceriden versteht man Glycerinester höherer Fettsäuren. Diese sind von wesentlicher Bedeutung für den Transport von Fettsäuren im Blut. Sie sind wasserunlöslich und werden deshalb als Lipoproteine transportiert. Meistens enthalten Triglyceride als Fettsäureanteile verschiedene Fettsäuren, wie Ölsäure, Palmitinsäure, Linolsäure etc. Diese dienen dem Körper wegen ihres Energiegehalts als Brennstoffe. Aufgrund dieser Tatsache und der Möglichkeit der umgehendsten Mobilisation aus dem Fettgewebe erfolgt die Energiespeicherung in erster Linie in Form von Triglyceriden.
Sie können mit der Nahrung aufgenommen oder synthetisiert werden. Man spricht von exogenen bzw. endogenen Triglyceriden.
Die exogenen Triglyceride werden durch Lipasen aus dem Pankreas im Darm in Monoglyceride, Fettsäuren und Glycerin gespalten und nach Resorption in den Mucosazellen zu Triglyceriden resynthetisiert (21).

Die endogenen Triglyceride werden in der Leber und im Fettgewebe größtenteils aus Kohlehydraten synthetisiert. Dabei kann ein Teil im Fettgewebe gespeichert werden. Diese werden, wenn nötig, hydrolytisch gespalten, wobei unveresterte Fettsäuren und freies Glycerin entstehen. Die Regulation wird durch Glucose und Insulin induziert. Diese Lipolyse ist die Voraussetzung für die Entspeicherung, da Triglyceridmoleküle vom Fettgewebe nicht abgegeben werden.

Die freigesetzten unveresterten Fettsäuren verlassen die Fettzellen und werden vom Blut an die fettsäureverwertenden Organe verteilt. Die dort nicht verbrauchten Fettsäuren werden in der Leber teilweise zu Triglyceriden resynthetisiert und - an Protein gebunden - als Lipoproteine ins Blut abgegeben. Im Fettgewebe werden sie wieder gespalten, in den Fettzellen wiederverestert und als Depotfett aufgenommen. Dieser sogenannte Triglyceridzyklus befindet sich normalerweise in einem harmonischen Gleichgewicht (104).

Bei herabgesetztem Kohlehydratstoffwechsel erhöhen sich durch vermehrte Lipolyse die unveresterten Fettsäuren im Serum. Dadurch werden mehr Triglyceride in der Leber synthetisiert. Ein erhöhter Spiegel endogener Triglyceride kann also die Folge einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels sein. So läßt der Plasmaspiegel von Triglyceriden einen Rückschluß auf den Zustand des Stoffwechsels des Körpers zu (5, 22).
Eine Veränderung der Konzentration von Triglyceriden im Blut ist auch durch exogene Faktoren möglich (130). Man findet eine Abnahme nach chirurgischen Traumen.
Ein durch Mobilisation von Triglyceriden im menschlichen Fettgewebe bedingter Anstieg im Serum ist bei Streß bekannt (47, 60, 84). Dabei scheint die Mobilisation von Lipiden den rasch wirkenden Teil der neurohormonellen Antwort auf Streß darzustellen, welcher den Bedarf an Substrat und oxidativem Stoffwechsel steigert.

IV. Methodik

1) Krankengut

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um stoffwechselgesunde Personen. Alle waren bei der Narkoseeinleitung nüchtern. Die Prämedikation war unterschiedlich, da nicht alle Patienten schon am Vortag der Operation stationär aufgenommen worden waren. Als Prämedikation erhielten die entsprechenden Patienten 1 bis 2ml Thalamonal und 0.5 mg Atropin. Es kam bei 33 Personen eine Anaesthesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} zur Anwendung, die sich kieferchirurgischen Eingriffen unterziehen mußten. Von diesen 33 Personen wurden 16 Patienten intubiert und mit Lachgas/Sauerstoffgemisch 1.5.3 l/min beatmet. Bei den restlichen 17 Personen wurden zumeist leichtere chirurgische Eingriffe durchgeführt, wobei die Patienten die ganze Zeit spontan atmeten.
Eine Gruppe von weiteren 11 Patienten erhielt eine Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R}. Auf eine Intubation wurde verzichtet, die Patienten atmeten spontan.

2) Anaesthesieverfahren

a) Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung

Bei dieser Anaesthesie-Methode wurden Flunitrazepam und Fortral^{R} kombiniert und die Patienten mit Lachgas/Sauerstoffgemisch 1.5/3 l/min beatmet. Alle Personen wurden vor der Operation mit den unter 1) angegebenen Dosen an Thalamonal und Atropin prämediziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit dreizeitiger intravenöser Injektion von primär 30 mg Fortral^{R} und durchschnittlich 1.5 mg Flunitrazepam, langsam i.v. Anschließend wurde der Patient mit Lachgas/Sauerstoffgemisch im Verhältnis 3:1.5 beatmet. Zur endotrachealen Intubation wurde mit durchschnittlich 100 mg Succinylcholin i.v. relaxiert. Weitere Relaxantien, wie Flaxedil und Alloferin, wurden in den üblichen Dosierungen gegeben. Die Narkose wurde durch kontrollierte Beatmung mit N_2O und O_2 aufrechterhalten.

Bei Bedarf erfolgte eine Nachinjektion von 15 - 30 mg Fortral^{R} und 0,3 - 0.5 mg Flunitrazepam.
Es wurde möglichst wenig infundiert - durchschnittlich 600 ml - um den Verdünnungseffekt gering zu halten. Alle Patienten bekamen Tutofusin ohne Glucosezusatz. Grundsätzlich wurden postoperativ Atropin und Prostigmin verabreicht. Die Operationsdauer betrug im Mittel ca. 120 Min.

b) Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R}

Die Analgosedierung wurde mit Flunitrazepam und Fortral^{R} durchgeführt, wobei die Patienten spontan atmeten.
8 bis 17 Patienten wurden vor der Operation mit den unter 1) genannten Dosen an Thalamonal und Atropin prämediziert. Zur Einleitung wurden im Schnitt 30 mg Fortral^{R} und 1 mg Flunitrazepam langsam i.v. gegeben. Dabei war die erforderliche Menge Flunitrazepam dann erreicht, wenn der Patient einschlief und dennoch ansprechbar war.
Die Operation wurde zusätzlich unter Lokalanaesthesie durchgeführt.
Als Infusion wurden ca. 500 ml Tutofusin gegeben. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug ca. 100 Min.

c) Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung

Die Ataranalgesie wurde in Spontanatmung mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} durchgeführt.
Keiner der Patienten wurde prämediziert. Die Einleitung erfolgte mit durchschnittlich 1 mg Flunitrazepam und 0,7 mg Ketanest^{R} pro kg Körpergewicht.
Eine Nachinjektion von ca. 0,7 mg Ketanest^{R} pro kg Körpergewicht war nur bei einem Patienten nötig.

3) Materialgewinnung

a) Bei Patienten unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung

Zur Bestimmung der Stoffwechselparameter wurde bei 16 Patienten unter Ataranalgesie und Intubationsnarkose 4x Blut entnommen:

aa) eine präoperative Blutentnahme erfolgte vor Einleitung der Narkose als Kontrollwert;

ab) eine intraoperative Entnahme wurde 15 Min. nach Beginn der Operation durchgeführt;

ac) eine postoperative Abnahme erfolgte 15 Min. nach Beendigung der Operation bzw. nach Extubation;

ad) eine vierte Blutentnahme wurde 24 Stunden postoperativ durchgeführt, auf die allerdings in einem Fall aus technischen Gründen verzichtet werden mußte.

Es wurden bei jeder Abnahme ca. 15 ml Blut aus ungestauten Venen mit einer Kanüle Nr. 1 bzw. einer Braunüle (Fa. Braun, Melsungen) und einer Einmalspritze entnommen und in bereitgestellte Zentrifugengläser gegeben.

Zur Gewinnung der Seren wurde das Blut bei 3000 U/min zentrifugiert, sodann die Seren in Reaktionsgefäße überführt und bei minus 20 Grad Celsius bis zur Aufarbeitung eingefroren.

b) Bei Patienten unter Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R}

Die Blutentnahme und die Weiterverarbeitung erfolgten nach der gleichen Zeit und dem gleichen Prinzip wie bei den Patienten mit Flunitrazepam-Fortral^{R}-Intubationsnarkose.
Es wurde bei 17 Patienten Blut abgenommen. Auf den 24 h-Wert mußte in 5 Fällen verzichtet werden, weil die Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits wieder entlassen waren.

c) Bei Patienten unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung

Es wurden zur Bestimmung der Parameter bei 11 Patienten unter Flunitrazepam, Ketanest^{R} Ataranalgesie 3x Blut entnommen.

ca) vor Einleitung der Narkose;
cb) 20 Min. nach Injektion der Pharmaka;
cc) 1 Stunde nach Erstinjektion von Flunitrazepam und Ketanest^{R} und immer vor Beginn der Operation.

Die Mengen und Art der Blutentnahmen sowie deren weitere Verarbeitung entsprechen dem gleichen Prinzip wie bei den Patienten unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Intubationsnarkose (siehe a).

4) Bestimmung der Parameter

In ca. 1500 Einzelbestimmungen wurden 156 Blutseren auf unveresterte Fettsäuren, veresterte Fettsäuren, gesamt-, freies-, verestertes Cholesterin, ß-Lipoproteine, Gesamt-Lipide, anorganische Phosphate, Phosphatide, gesamt-, freies Glycerin und Triglyceride, nach photometrischen Methoden untersucht. Dabei wurden bis auf unveresterte und veresterte Fettsäuren Biochemica Testkombinationen der Firma Boehringer, Mannheim, verwendet. Für unveresterte und veresterte Fettsäuren wurden Testkombinationen der Firma Dr. Heinz Haury, München, angewandt.

a) Unveresterte Fettsäuren:
Die Bestimmungen erfolgten mit der Textkombination der Fa. Dr. Heinz Haury, München, in Anlehnung an die Angaben von W.G. Duncombe (34).

Prinzip: Unveresterte Fettsäuren werden durch Kupfernitratlösungen in Kupfersalze überführt, die in Chloroform löslich sind. Nach Trennung der Phasen durch Zentrifugieren und Entfernen der wässrigen Schicht, werden die gelösten Salze mit Natriumdiäthyldithiocarbaminat (als Kupfer-Reagenz) zu einem gelblichen Farbkomplex umgesetzt. Die Farbintensität ist hierbei äquivalent der Fettsäurekonzentration. Die Extinktion wird bei 436 nm gemessen.

Berechnung:

$$\frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} = \text{mmol/l unveresterte Fettsäuren}$$

b) Veresterte Fettsäuren:
Die Bestimmungen erfolgten nach Angaben von Galetti (53) modifiziert nach Fried und Hoeflmayr (45).

Prinzip: Die Fettsäureester werden mit Isopropanol extrahiert und in alkalischer Lösung mit Hydroxylamin versetzt. Die dabei entstehenden Hydroxamsäuren und zugegebene Eisen(III)salzlösung bilden einen braunroten Farbkomplex, dessen Intensität der Fettsäureester-Konzentration äquivalent ist. Die Extinktionsmessung erfolgt bei 520 nm.

Berechnung:

$$\text{Extinktion Analyse} \times \frac{1000}{\text{Extinktion Standard}}$$

= mg veresterte Fettsäuren/100 ml

c) Gesamt-Cholesterin, freies Cholesterin und verestertes Cholesterin:

Die Bestimmungen erfolgten in Anlehnung an die Angaben von D.Watson (131), H.H. Leffler (83) und B. Zak et al. (136).

Prinzip: Freies und verestertes Cholesterin wird im Serum ohne Enteiweißung mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure versetzt, wobei eine blaugrüne Verbindung entsteht, deren Farbintensität der Gesamtcholesterinkonzentration proportional ist.
Zur Bestimmung des freien Cholesterins wird es aus dem Serum mit Isopropanol extrahiert und mit Digitonin gefällt. Das freie Cholesterin im Niederschlag wird wie oben bestimmt. Die Messung erfolgt bei 578 nm.
Die Differenz von Gesamt-Cholesterin und freiem Cholesterin ergibt das veresterte Cholesterin.

Berechnung:

Gesamt-Cholesterin:

$$\text{Konzentration (mg/100 ml)} = 200 \times \frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}}$$

Freies Cholesterin:

$$\text{Konzentration (mg/100 ml)} = 100 \times \frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}}$$

d) β-Lipoproteide

Die Bestimmungen erfolgten nach den Angaben von D.Watson (131).

Prinzip: Die β-Lipoproteide werden mit Calziumchlorid und Heparin ausgefällt. Da sie ca. 35 % Cholesterin enthalten, werden sie dann mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure versetzt und bilden einen blaugrünen Farbstoff, dessen Intensität der Cholesterinkonzentration proportional ist.

Die Extinktionsmessung erfolgt bei 578 nm.

Berechnung:

$$\text{Konzentration (mg/100 ml)} = \frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times 570$$

e) Gesamt-Lipide

Die Bestimmungen wurden nach Angaben von N.Zöllner und K.Kirsch (140) durchgeführt.

Prinzip: Die Lipide können im Serum ohne Extraktion bestimmt werden. Sie bilden nach Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure mit Vanillin und Phosphorsäure einen rosaroten Farbstoff, dessen Farbintensität der Lipidkonzentration äquivalent ist.
Die Extinktionsmessung erfolgt bei 546 nm.

Berechnung:

$$\text{Konzentration (mg/100 ml)} = \frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times 1000$$

f) Anorganisches Phosphat und Phosphatide

Die Bestimmungen erfolgten nach Angaben von D.B.Zilversmit und A.K.Davis (137).

Prinzip: Anorganisches Phosphat reagiert mit Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat, in saurem Milieu, zu einer gelben Verbindung, deren Farbintensität der Phosphorkonzentration proportional ist.
Die Phosphatide werden mit Trichloressigsäure gefällt und der Niederschlag mit Perchlorsäure und Wasserstoffperoxid bei 180 - 200°C oxidiert.

Anschließend erfolgt die Phosphatbestimmung wie bei anorganischem Phosphor.
Die Extinktionsmessung erfolgt bei 405 nm.

Berechnung:

Anorganisches Phosphat:

$$\text{Konzentration (mg/100 ml)} = \frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times 5.5$$

Phosphatide:

$$\text{Konzentration (mg/100 ml)} = \frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times 125$$

g) Freies Glycerin, Gesamt-Glycerin und Triglyceride

Die Bestimmungen erfolgten in Anlehnung an die Angaben von M.Eggstein, F.H. Kreutz (36, 37) und F.H. Schmidt (107).

Prinzip: Es werden freies Glycerin und Gesamt-Glycerin bestimmt, Glycerid-Glycerin und Triglyceride lassen sich daraus errechnen.
Die Triglyceride werden enzymatisch über ihren Glyceringehalt bestimmt, wobei bei Gesamt-Glycerin das Serum nach Verseifung, bei freiem Glycerin das Serum ohne Verseifung zum Einsatz kommt. Das Glycerin wird durch ATP zu Glycerin-1-phosphat phosphoryliert. Dabei entsteht ADP. Durch Phosphoenolpyruvat wird ADP wieder in ATP überführt. Es entsteht Pyruvat. Durch Zugabe von NADH und Lactatdehydrogenase entsteht Lactat und NAD. Die verbrauchte NADH-Menge ist proportional der Glycerin-Menge. Die Messung der Extinktionsdifferenz (Δ E) erfolgt bei 366 nm.)

Berechnung:

Freies Glycerin:

Konzentration (mg/1oo ml) = 17.5 x ΔE

Gesamt-Glycerin:

Konzentration (mg/100 ml) = 149 x ΔE

Glycerid-Glycerin:

Glycerid-Glycerin (mg/100 ml) =
Gesamt-Glycerin (mg/1oo ml) - Freies Glycerin (mg/100 ml)

Triglyceride:

Konzentration (mg/1oo ml) = 9.61 x Glycerid-Glycerin (mg/100 ml)

Messung der Parameter:
Alle Messungen wurden am Photometer Zeiss Spektral PL 4 durchgeführt. Die Werte wurden durch einfaches Ablesen ermittelt. Zur Kontrolle wurden bei jeder Bestimmung 2 Testserumproben mitbestimmt. Über die Verwendbarkeit der Ergebnisse entschied die Lage der Testwerte innerhalb des Normbereiches m $\pm$ 2 σ (139), wobei der Mittelwert (m) und die Streuung (σ) empirische Werte sind.

5) Statistik

Die Berechnungen erfolgten durch den Vergleich korrespondierender Daten.

a) Der Student t-Test

Es wurden folgende Daten bestimmt:

a.1) Arithmetischer Mittelwert M nach der Formel

$$M = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i$$

n = Anzahl der Messungen

x_i = Stichproben (i=1...n)

a.2) Standardabweichung S nach der Formel

$$S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}$$

n = Anzahl der Messungen

x_i = Stichproben (i=1...n)

$\bar{x}$ = Stichprobenmittel = M

a.3) Die Signifikanz wurde mit Hilfe des "Student t-Tests" für verbundene Stichproben ermittelt, wobei für die Irrtumswahrscheinlichkeit ein Signifikanzniveau von 5 % entsprechend p = 0,05 zugrundegelegt wurde, d. h. 2 Werte waren signifikant unterschiedlich, wenn die Prüfgröße kleiner als 0,05 war.

b) Korrelationen

Da für die Menge von Flunitrazepam keine definierte Bezugseinheit wie z.B. bei Ketanest (1 mg/kg Körpergewicht) gegeben ist, war es von Interesse, eine Relation der Menge von Flunitrazepam zum einen zum Alter, zum anderen zum Gewicht zu finden.

Für den Vergleich der Einleitungsdosis von Flunitrazepam zum Alter bzw. Gewicht kamen Produkt-Moment Korrelationen zur Anwendung.

Die Produkt-Moment Korrelation untersucht den Grad des funktionalen Zusammenhanges von 2 Variablen.

Dieser wird angegeben durch den Korrelationskoeffizienten r. Er gibt an, wie groß der zahlenmäßige Zusammenhang ist, wenn angenommen wird, daß eine lineare Abhängigkeit zwischen den beiden Variablen besteht. Dabei kann der Korrelationskoeffizient Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Ist er gleich 1, so besteht lineare Abhängigkeit, ist er gleich 0, sind die beiden Variablen unkorreliert. Positives bzw. negatives Vorzeichen des Koeffizienten geben Gleich- oder Gegenläufigkeit der Variablen an.

Graphisch gesehen heißt das, daß eine Punktwolke - das ist die in ein Koordinatensystem eingetragenen Wertepaare der Variablen x und y - einen klar erkennbaren Trend zur Linearisierung zeigt, je näher der Korrelationskoeffizient gegen 1 geht. Im Idealfall r = 1 liegen alle Punkte auf einer Geraden.
Es läßt sich eine Gerade errechnen, die z. B. in unserem Falle die durchschnittliche Einleitungsdosis (y) an Flunitrazepam für das Körpergewicht (x) bzw. das Alter (x) angibt. Diese Gerade nennt man Regressionsgerade von y auf x. Dies ist jedoch nur sinnvoll, wenn aufgrund des Korrelationskoeffizienten und des Signifikanzniveaus eine lineare Korrelation vorliegt.

Die Signifikanzgrenze des Korrelationskoeffizienten variiert jedoch mit der Anzahl der Werte und der zugrundegelegten Irrtumswahrscheinlichkeit. Überschreitet der Korrelationskoeffizient die Signifikanzgrenze gegen +1 bzw. -1 hin, kann von linearer Korrelation gesprochen werden (105). In der vorliegenden Arbeit wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zugrundegelegt.

Aus den Werten in den Tabellen 16 + 17 lassen sich die Geraden in den Graphiken 25 und 26 ermitteln.

Es errechnen sich der Korrelationskoeffizient und die Regressionsgerade wie folgt:

$$\text{Korrelationskoeffizient } r = \frac{SP}{\sqrt{SQ_x \times SQ_y}}$$

Es bedeutet:

$$SP = \text{Produktsumme} = \sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x}) \times (y_i - \bar{y})$$

$$SQ_x = \text{Quadratsumme der x-Werte} = \sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2$$

$$SQ_y = \text{Quadratsumme der y-Werte} = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2$$

n = Anzahl der Wertepaare

x_i, y_i = Wertepaar

$\bar{x}$ = Mittelwert der x-Werte

$\bar{y}$ = Mittelwert der y-Werte

Regressionsgerade von y auf x:
Die Regressionsgerade geht durch den Schwerpunkt der Punktwolke mit den Koordinaten $(\bar{x}, \bar{y})$, als Steigung (b) ergibt sich

$$b = \frac{SP}{SQ_x}$$

Die Korrelationskoeffizienten mit den entsprechenden Signifikanzgrenzen sind in Tabellen 15 und 16 angegeben; ebenso bei vorliegender linearer Korrelation die Gleichungen der Regressionsgeraden.

6) Ergebnisse

α) Auswertung der Ergebnisse mittels Student t-Test

Untersucht wurden im folgenden die Veränderungen der einzelnen Parameter bezogen auf die Zeit - also intraoperativ, postoperativ und nach 24 h -. Als Bezugspunkt diente der präoperative Wert, der mit 100 % festgesetzt wurde. Bei Veränderungen, die signifikant waren, sind die Signifikanzen- und p-Werte angegeben.

Die Ergebnisse über die Veränderungen der Parameter des Fettstoffwechsels sind in den Tabellen 1 - 12 mit Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzberechnungen aufgeführt; und in den Graphiken 1 - 24 Mittelwert, Standardabweichungen und Normbereich graphisch dargestellt. Dabei sind die gleichen Parameter der beiden Narkosearten Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} in der gleichen Graphik zusammengefaßt.

Im folgenden werden die 3 Narkosearten der Übersichtlichkeit halber und der Kürze wegen, im Text wie folgt abgekürzt bzw. bezeichnet:

Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung	als Ataranalgesie (Fortral^{R})
Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} unter Spontanatmung	als Analgosedierung
Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung	als Ataranalgesie (Ketanest^{R})

a) Unveresterte Fettsäuren

Die unveresterten Fettsäuren zeigten bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) einen signifikanten ($p = 0{,}005$) Anstieg um ca. 50 % des Ausgangswertes von prä nach intra, anschließend einen signifikanten ($p = 0{,}032$) Abfall um ca. 25 % des Ausgangswertes von intra nach post.

Der 24 h-Wert erreichte in etwa 80 % des Ausgangswertes.
Bei der Analgosedierung war ein annähernd gleichmäßiger Anstieg vom Ausgangswert zum postoperativen Wert von ca. 10 % zu beobachten. Der 24 h-Wert lag ca. 15 % unter dem Ausgangswert. Sowohl Anstieg als auch Abfall wwaren nicht signifikant.
Bei der Ataranalgesie (Ketanest^{R}) ergab sich ein signifikanter ($p = 0,05$) Abfall von prä zum 20 min.-Wert um ca. 30 % und ein signifikanter ($p = 0,003$) Abfall von weiteren 20 % auf etwa 50 % des Ausgangswertes.

b) Freies Glycerin

Das freie Glycerin weist bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) einen deutlichen Anstieg von prä nach intra um 30 % des Ausgangswertes auf und dann einen kontinuierlichen Abfall zum 24 h-Wert auf etwa 90 % des Ausgangswertes.

Bei der Analgosedierung zeigt das freie Glycerin einen Abfall von prä nach intra auf ca. 85 % des Ausgangswertes, dann einen leichten Anstieg und erreicht beim 24 h-Wert ca. 90 % des Ausgangswertes.
Bei der Ataranalgesie (Ketanest^{R}) fällt das freie Glycerin hochsignifikant ($p = 0,000$) um ca. 25 % ab, danach steigt es auf ca. 80 % des Ausgangswertes an.

c) Veresterte Fettsäuren

Die veresterten Fettsäuren verzeichneten bei allen drei Anaesthesieverfahren einen leichten Abfall von prä nach intra um ca. 5 - 10 % des Ausgangswertes, dann einen kontinuierlichen Anstieg bis zum 24 h-Wert, der bis zu 5 % über dem Ausgangswert war.

d) Gesamtcholesterin

Das Gesamtcholesterin weist bei allen 3 Anaesthesieverfahren nur geringe Veränderungen auf. Bemerkenswert erscheint lediglich, daß sich ein geringer signifikanter ($p = 0,017$) Abfall bei der Analgosedierung und bei der Ataranalgesie (Ketanest^{R}) ($p = 0,000$) von ca. 5 % des Ausgangswertes findet.

e) Freies Cholesterin

Das freie Cholesterin verzeichnete bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) und bei der Analgosedierung einen anfänglichen Anstieg zum Intrawert von - bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) - ca. 1 % und - bei Analgosedierung - von ca. 10 %. Darauf einen Abfall von ca. 5 % zum post Wert und einen anschließenden Anstieg zum 24 h-Wert um ca. 5 % bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) und ca. 20 % bei Analgosedierung.

Bei der Ataranalgesie (Ketanest^{R}) fand sich nach einem anfänglichen signifikanten ($p = 0,043$) Abfall von ca. 5 % ein Anstieg auf ungefähr den Ausgangswert.

f) Verestertes Cholesterin

Das veresterte Cholesterin ließ bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) von prä nach intra einen Abfall von ca. 5 %, danach einen Anstieg um den gleichen Wert und darauf wieder einen Abfall um ca. 5 % erkennen.

Bei der Analgosedierung war von prä nach intra ein signifikanter ($p = 0,009$) Abfall von ca. 10 %, von intra nach post ein Anstieg um ca. 5 % und ein Anstieg von post zum 24 h-Wert um ca. 10 % zu beobachten.

Bei der Ataranalgesie (Ketanest^{R}) tritt vom ersten zum zweiten und vom zweiten zum dritten Wert ein Abfall jeweils um ca. 2 % des Ausgangswertes auf.

g) ß-Lipoproteide

Die ß-Lipoproteide zeigen bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) kaum Veränderungen: einen geringen Anstieg von intra nach post um ca. 10 % und einen Abfall von ca. 1 4 von post zum 24 h-Wert.

Bei der Analgosedierung zeigen sich ebenfalls nur geringe Veränderungen: ein Abfall von ca. 1 % von prä nach intra und ein Anstieg von ca. 5 % zum 24 h-Wert.

Bei Ataranalgesie (Ketanest^{R}) tritt ein signifikanter ($p = 0,015$) Abfall von prä zum 20 min.-Wert um ca. 6 % auf.

h) Gesamtlipide

Die Gesamtlipide weisen bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) von prä nach intra einen Abfall von ca. 3 %, dann einen Anstieg um ca. 2 % von intra nach post und einen Anstieg auf ca. 3 % über den Ausgangswert beim 24 h-Wert auf.

Bei der Analgosedierung zeigte sich von prä nach intra ein geringer Anstieg von ca. 1 %, dann von intra nach post ein Abfall von ca. 1 % und zum 24 h-Wert ein Anstieg von 7 % über den Ausgangswert.

Bei der Ataranalgesie (Ketanest^{R}) tritt ein signifikanter ($p = 0,037$) Abfall von prä zum 20 min.-Wert um ca. 7 % auf, darauf ein Anstieg von ca. 2 %.

i) Anorganisches Phosphat

Das anorganische Phosphat weist bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) einen Abfall von ca. 10 % von prä nach intra, dann einen Anstieg um ca. 7 % von intra nach post und einen weiteren Anstieg von post zum 24 h-Wert auf ca. 5 % über dem Ausgangswert auf.

Bei der Analgosedierung trat nach einem anfänglichen Abfall von ca. 3 % von prä nach intra ein Anstieg von ca. 5 % von intra nach post auf. Von post zum 24 h-Wert tritt keine Änderung mehr ein.

Die Ataranalgesie (Ketanest^{R}) zeigt keine Veränderung vom ersten Zeitpunkt der Abnahme zum zweiten, jedoch einen Anstieg von ca. 3 % vom zweiten zum dritten Zeitpunkt der Abnahme.

k) Phosphatide

Die Phosphatide zeigen bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) nach einem anfänglichen Abfall von ca. 7 % von prä nach intra einen Anstieg um ca. 2 % von intra nach post und einen Abfall auf ca. 6 % unter dem Ausgangswert.

Bei der Analgosedierung tritt ein Abfall von prä nach intra um 1 %, dann ein weiterer Abfall um ca. 2 % von intra nach post auf; danach von post zum 24 h-Wert ein Anstieg um ca. 5 %.

Bei der Ataranalgesie (Ketanest^{R}) war zuerst ein Abfall von ca. 5 %, dann ein Anstieg um ca. 10 % erkennbar.

l) Gesamtglycerin

Das Gesamtglycerin erfuhr bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) von prä nach intra einen Abfall von ca. 4 %, dann von intra nach post einen Anstieg um ca. 3 % und blieb bis zum 24 h-Wert auf diesem Wert.

Bei der Analgosedierung tritt ein Abfall von prä nach intra um ca. 5 % auf, danach ein weiterer um ca. 1 % von intra nach post, dann ein Anstieg von post zum 24 h-Wert von 25 %.

Bei der Ataranalgesie (Ketanest^{R}) zeigt sich ein signifikanter ($p = 0,000$) Abfall um ca. 6 % vom ersten zum zweiten Wert, darauf vom zweiten zum dritten Wert ein Anstieg von ca. 1 %.

m) Triglyceride

Bei den Triglyceriden traten bei Ataranalgesie (Fortral^{R}) ein Abfall von ca. 3 % von prä nach intra, dann ein Anstieg um ca. 4 % von intra nach post und ein weiterer Anstieg von ca. 5 % von post zum 24 h-Wert auf.

Ein Abfall um ca. 3 % von prä nach intra war bei der Analgosedierung zu beobachten. Danach von intra nach post ein weiterer Abfall von ca. 5 % und darauf ein Anstieg um ca. 30 % von post zum 24 h-Wert.

Bei der Ataranalgesie (Ketanest^{R}) trat ein signifikanter ($p = 0,006$) Abfall um ca. 5 % vom ersten zum zweiten Wert auf und blieb vom zweiten zum dritten Wert auf dem Niveau.

ß) Ergebnisse der Produkt-Moment Korrelationen

Untersucht wurden die Beziehungen der Flunitrazepam Einleitungsdosis zum Alter und zum Gewicht der Patienten.

In Tabellen 13 - 15 sind die Einzeldaten der Patienten mit Alter, Gewicht und Einleitungsdosis Flunitrazepam sowie Mittelwerte, wie Durchschnittsalter, Durchschnittsgewicht und Durchschnittseinleitungsdosis für die 3 verschiedenen Narkosearten zusammengestellt. Die Ergebnisse der Relationen sind in den Tabellen 16 und 17 mit Patientenzahl, Korrelationskoeffizient, Signifikanzen sowie bei signifikanten Relationen die Regressionsgerade von Einleitungsdosis auf Gewicht bzw. Alter aufgeführt. Sie sind in Graphiken 25, 26 graphisch dargestellt, wobei nur von solchen Relationen eine Graphik angefertigt wurde, die signifikante Korrelationskoeffizienten zeigten.

1) Relation Einleitungsdosis Flunitrazepam - Alter

Es ergaben sich bei allen 3 Narkosearten negative Korrelationskoeffizienten, d. h. daß mit steigendem Alter die Einleitungsdosis abnahm.

a) Bei Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung war die mittlere Einleitungsdosis von Flunitrazepam 1,44 mg und das mittlere Alter 34,75 Jahre. Der Korrelationskoeffizient lag mit r = -0,155 entschieden unter der Signifikanzgrenze von -0,497 für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

b) Bei der Analgosedierung war die mittlere Einleitungsdosis von Flunitrazepam 1,06 mg und das mittlere Alter 38,5 Jahre. Der Korrelationskoeffizient war mit r = -0,253 unter der Signifikanzgrenze.

c) Bei der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung ergab sich eine mittlere Einleitungsdosis des Flunitrazepams von 1,18 mg und ein mittleres Alter von 38,5 Jahren. Der Korrelationskoeffizient lag mit /r/ = 0,768 über dem geforderten Signifikanzwert von 0,602. Es ließ sich folgende Regressionsgerade berechnen:

$y = -0,025 x + 2,14$ wobei x = Alter und
y = Einleitungsdosis bezeichnen.

Daraus läßt sich eine mittlere Abnahme der Flunitrazepamdosis von 0,25 mg, bezogen auf eine Zunahme des Alters von 10 Jahren, ermitteln; d. h. benötigt ein Patient mit dem Alter von 30 Jahren eine Einleitungsdosis von 1,39 mg, so ist bei einem Patienten mit dem Alter von 40 Jahren nur eine Einleitungsdosis von 1,14 mg Flunitrazepam erforderlich (siehe Graphik 40).

2) Relation Einleitungsdosis Flunitrazepam - Gewicht

Es traten bei allen 3 Narkosearten positive Korrelationskoeffizienten auf, d. h. daß mit zunehmendem Gewicht mehr Flunitrazepam gegeben werden mußte.

a) Bei der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung lag die mittlere Einleitungsdosis bei 1,44 mg und das mittlere Gewicht bei 64,7 kg. Der Korrelationskoeffizient war r = 0,192, wobei bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit 0,497 erreicht werden sollte.

b) Bei der Analgosedierung ergab sich eine mittlere Einleitungsdosis von 1,06 mg und ein mittleres Gewicht von 68,6 kg. Der Korrelationskoeffizient lag mit r = 0,575 über den geforderten 0,482. Es ließ sich eine Regressionsgerade folgender Funktion berechnen:

$y = 0{,}018 \times -0{,}194$ wobei x = Gewicht und
y = Einleitungsdosis
bezeichnen.

Daraus läßt sich eine mittlere Zunahme der Flunitrazepamdosis von 0,18, bezogen auf eine Zunahme des Körpergewichts von 10 kg, ermitteln (siehe Graphik 40).

c) Bei der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung lag die mittlere Einleitungsdosis bei 1,18 mg und das mittlere Gewicht bei 71,2 kg. Es wurde ein Korrelationskoeffizient gefunden von r = 0,106, bei einem für die Signifikanz geforderten von 0,602.

Aus den beiden Regressionsgeraden von 1c) und 2b), läßt sich eine Gleichung folgender Form berechnen, die sowohl Alter wie Gewicht wie Einleitungsdosis von Flunitrazepam enthält:

$z = 0{,}009\ x - 0{,}0125\ y + 1$

x = Gewicht in kg
y = Alter in Jahren
z = Dosis in mg

Vereinfacht heißt das:
Ca. 1/100 des Gewichts - ca. 1/100 des Alters + 1 ergeben die Einleitungsdosis für Flunitrazepam.
Es sei darauf hingewiesen, daß es sich hier um einen rein rechnerischen Zusammenhang handelt, der letztlich wegen der beschränkten zur Verfügung stehenden Daten nicht als gültig nachgewiesen werden konnte.
Es bleibt offen nachzuprüfen, ob noch weitere Patientendaten zur Bestimmung für Einleitungsdosis von Flunitrazepam nötig sind.

V Diskussion

Veränderungen der Lipidstoffwechselparameter haben zum einen ihre Ursache in der Narkose an sich, zum anderen sind sie begründet durch die Operation bzw. in der Streßsituation, die durch die Operation bedingt ist. Um eindeutige Aussagen über ihre Beeinflussung des Lipidstoffwechsels machen zu können, müßten beide Faktoren für sich betrachtet werden können, das bedeutet Untersuchungen, bei denen zum einen Narkose und Operation, zum anderen nur Narkose zur Anwendung kommen. Dies ist jedoch in der Praxis kaum durchführbar. Es war uns jedoch hier möglich, bei der Patientengruppe, die Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung bekamen, alleinige Auswirkungen der Narkose auf die Fraktionen des Lipidstoffwechsels zu betrachten, da die Blutentnahmen vor Beginn der Operation erfolgten.

Im Vergleich der Lipidstoffwechselparameter aller drei Narkosegruppen zeigte sich, daß im wesentlichen nur die unveresterten Fettsäuren unter eben der obengenannten Form der Ataranalgesie anders als unter den anderen beiden Formen reagierten, wo auch die Auswirkung der Operationen noch in die Veränderungen der Parameter einging. So verzeichneten die unveresterten Fettsäuren bei Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung und bei Analgosedierung einen Anstieg, bei Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung ohne Operation dagegen einen Abfall. Die Tendenzen der anderen Parameter waren im großen bei allen drei Narkosearten gleich geartet.

Ähnlich fanden OYAMA et al. (97) bei Enflurane, daß nur die unveresterten Fettsäuren in einem Zeitraum während Anaesthesie, aber vor dem chirurgischen Eingriff abfielen.

Nach Kaniaris et al. (75) und Stolz und Heller (114) bewirkt die Narkose an sich eine Reduktion des Gesamtstoffwechsels.
Es sollen nun im folgenden die verschiedenen Lipidfraktionen im einzelnen näher betrachtet werden.

So stehen bezüglich der Metabolisierungsrate an erster Stelle die unveresterten Fettsäuren, die Triglyceride und das freie Gylcerin. Sie sind entsprechend ihrer Bedeutung für den Stoffwechsel am besten untersucht.

Es ist heute außer Zweifel, daß Streß durch Stimulation sympathischer Nerven zur Ausschüttung von Katecholamin und verschiedener Hormone führt. Andererseits kommt dem sympathischen Nervensystem eine wesentliche Rolle in der Regulation des Plasmaspiegels der unveresterten Fettsäuren und des Glycerins zu.
Dabei ist es im Grunde gleichgültig, ob es sich um einen physischen Streß, wie z. B. bei Operation handelt, oder um emotionellen, wie er beim Warten auf die Operation und der Angst vor dieser zum Tragen kommt (3). Sehr umstritten ist in dieser Richtung die Wirkung der Nahrungskarenz und der Narkose. Viele Untersucher sind heute der Auffassung, daß die Zeit der Nüchternheit vor der Operation keinen wesentlichen Einfluß auf die beobachteten Veränderungen hat (87, 130).

Wenig Klarheit besteht jedoch über die Wirkung der Anaesthesie auf den Serumspiegel der unveresterten Fettsäuren. Es führen z. B. Cooperman et al. (27) bei Operation unter Anaesthesie mit Cyclopropan einen signifikanten Anstieg der unveresterten Fettsäuren auf die Steigerung der Aktivität des sympathischen Nervensystems zurück, die über die ß-adrenergen Rezeptoren des Fettgewebes zur Freisetzung von unveresterten Fettsäuren führen. Andererseits finden die Autoren keine signifikanten Änderungen bei Operation unter Äthernarkose. Andere Autoren verzeichneten einen signifikanten Anstieg der unveresterten Fettsäuren im Plasma unter Halothan (27, 104, 118, 125, 126). Wieder andere kamen jedoch zu dem Schluß, daß Halothan keinen Einfluß auf den Fettsäurespiegel hat (11,89).

OYAMA et al. (98) fanden eine Erhöhung von Katecholaminen und unveresterten Fettsäuren während Anaesthesie mit Droperidol und Pentazocin. Hingegen trat bei Anaesthesie mit Ketamin eine präoperative Erhöhung auf (91, 95).
Betrachtet man nun die Veränderungen der unveresterten Fettsäuren in den vorliegenden Untersuchungen, so scheint der Schluß zulässig, daß ihr Anstieg bei den Narkosearten Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung und Analgosedierung durch den Streß der Operation bedingt ist. Bei Gruppe 3 mit Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung hingegen, kam nur Narkose und keine Operation während der Blutentnahmen zur Anwendung.

Es entfiel der Streß der Operation. Die Folge: ein Abfall der unveresterten Fettsäuren.
Die für die unveresterten Fettsäuren gemachten Aussagen gelten entsprechend der Physiologie der Fettmobilisation im Wesentlichen auch für das freie Glycerin.

Bei den Auswertungen der Veränderungen der einzelnen Parameter findet man beim freien Glycerin wieder den Abfall bei der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung und den Anstieg unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung. Eine Ausnahme bildet jedoch das freie Glycerin bei der Gruppe 2 unter Analgosedierung.

Es deckt sich dennoch mit Ergebnissen anderer Untersucher, von denen ein Teil einen deutlichen, signifikanten Anstieg der unveresterten Fettsäuren und des freien Glycerins, ein anderer von mindestens einer der beiden Metaboliten während Operationen berichten (3, 72, 129). Auch diese Ergebnisse zeigen wiederum, daß es einerseits durch Operationsstreß zur gesteigerten Lipolyse mit Freisetzung von unveresterten Fettsäuren und freiem Glycerin kommt und andererseits durch das Operationstrauma ein erhöhter Energiebedarf vorhanden ist (2, 74).

Die Ergebnisse der weiteren Parameter zeigen im Prinzip alle das gleiche Verhalten, wobei bei allen ein intraoperativer Abfall zu verzeichnen ist, der teils signifikant, teils nicht signifikant war.

So ergab sich bei Triglyceriden unter allen drei Narkosearten ein geringer nicht signifikanter Abfall.
In der Literatur sind deutliche Widersprüche betreffs Anstieg oder Abfall der Triglyceride während Narkose vorhanden. So fanden einerseits Rudolph et al. (104) einen deutlichen Abfall, Hashimoto (61) andererseits nur geringe Veränderungen des Triglyceridspiegels im Serum. Zu bedenken ist allerdings, daß der Plasmatriglyceridspiegel im Serum bei Nüchternheit absinkt (130). Ist die Nüchternheit noch mit chirurgischem Trauma verbunden, so findet man einen noch stärkeren Abfall des Triglycerid-Spiegels. Es sollte, da die Triglyceride für den Transport der Fettsäuren mit verantwortlich sind, eine Erhöhung entsprechend den unveresterten Fettsäuren erwartet werden.

Jedoch hängt der Triglyceridspiegel im Plasma auch von den Kohlehydraten ab, die für die Verbrennung verfügbar sind (62). Nach Eggstein et al. (38) werden aber durch den Einfluß von Adrenalin auf das Fettgewebe, - betreffend den Lipidumsatz - und auf die Leber vermindert Triglyceride bereitgestellt.

Die Phospatide zeigen in der vorliegenden Untersuchung nur einen ganz minimalen Abfall zwischen 1 - 7 % von prä nach intra. Dies läuft parallel mit anderen Untersuchungen, die ebenfalls eine Abnahme der Konzentration im Serum nach Operationen feststellten (67, 130). Es dürfte auf eine geringfügige Verringerung der Syntheseleistung der Leber zurückzuführen sein, da Phosphatide hauptsächlich in der Leber synthetisiert werden.
Im übrigen liegt in der Literatur wenig über Veränderungen der Phosphatide während Narkose vor. Lediglich über die bei der Narkose angewandten Muskelrelaxantien ist ein Einfluß auf den Phosphatid-Spiegel im Serum bekannt (92). Sie spielen aber für die von uns gefundenen Veränderungen keine wesentliche Rolle, da kompetive und depolarisierende Blocker - beide wurden bei uns nebeneinander verwendet - gerade entgegengesetzte Reaktionen bewirken (92).

Das Gesamtcholesterin zeigt einen geringen Abfall im Plasmaspiegel, wohingegen das freie Cholesterin unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Intubation und unter Analgosedierung einen leichten Anstieg verzeichnen. Beim freien Cholesterin ist es wohl durch die Operation bedingt, da es bei der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung nach anfänglichem Abfall um 5 % zu einem Anstieg, also zu einem gegenläufigen Verhalten kommt. Beim Gesamtcholesterin scheint es sich um narkosebedingte Änderungen zu handeln, da sich auch unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung auftreten, in der die Patienten während der Blutabnahmen keiner Operation unterzogen wurden.

Dies deckt sich mit Hinweisen in der Literatur, wonach ein Abfall bei Patienten gefunden wurde, die sich nur Narkosen zu unterziehen hatten (93, 104, 114).
Als Ursache für den Abfall wird in der Literatur (93, 92) angegeben, daß möglicherweise ein erhöhter Bedarf an Cholesterin, als Baustein für NNR-Steriode, vorliegt, der im Zusammenhang steht mit der Aktivität des sympathischen Nervensystems. Gleichzeitig wird noch zusätzlich eine verminderte Cholesterinsynthese angenommen (93, 95).

Die veresterten Fettsäuren, ß-Lipoproteide und Gesamtlipide lassen allein keine definitive Aussage über den Lipidstoffwechsel zu, da sie sich im wesentlichen aus Lipidfraktionen wie Cholesterin, Phosphatiden und Triglyceriden zusammensetzen. Dementsprechend zeigen sie auch erwartungsgemäß ein Bild mit den geringen ähnlichen Veränderungen, wie die obengenannten Metaboliten. Es handelt sich jedoch wohl, wie der Vergleich der Ergebnisse der beiden Anaesthesieverfahren Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstliche Beatmung und Analgosedierung mit den Ergebnissen unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung zeigt, um narkosebedingte Änderungen, entsprechend den Ergebnissen anderer Untersuchungen (51, 104, 118),.

Wurden bisher die 24 h-Werte noch vernachlässigt, so sollen sie an dieser Stelle noch kurz im gesamten betrachtet werden.

Vergleicht man die prä und 24 h-Werte der Versuchsreihen unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung und Analgosedierung, so zeigt sich, daß, wie groß die intraoperative Veränderung auch sein mag, der 24 h-Wert wieder im wesentlichen das Niveau des Ausgangswertes erreicht. Es tritt somit, soweit die Zeit von 24h eine Aussage zuläßt, keine, zumindest keine irreversible Beeinträchtigung des Lipidstoffwechsels bei unseren kieferchirurgischen Patienten ein.

Zum Schluß sollen noch die Ergebnisse der Produkt-Moment-Korrelationen Beachtung finden. Es war Ziel dieser Untersuchungen herauszufinden, ob die Einleitungsdosis des nach Wirkung dosierten Flunitrazepams, eine qualitative und, wenn möglich, auch eine quantitative Beziehung zu Patientendaten zuließ. Dabei wurde ermittelt, daß Dosis und Alter indirekt proportional waren, d. h., daß mit zunehmendem Alter eine geringer Einleitungsdosis von Nöten war. Dies widerspricht eigentlich pharmakologischen Fakten, wobei mit zunehmendem Alter eine höhere Dosis gegeben wird. Klarer werden jedoch die Verhältnisse bei den Korrelationen von Einleitungsdosis zum Gewicht der Patienten, da Dosierungen nach Gewicht ja von anderen Pharmaka (wie z. B. Ketanest^{R}) bekannt sind.

Eine quantitative Beziehung zwischen Einleitungsdosis Flunitrazepam und Alter bzw. Gewicht ließen zwei Versuchsreihen mit einer geringeren Irrtumswahrscheinlichkeit als 5 % zu. Hier wurde ermittelt, daß 0,018 mg Flunitrazepam pro kg Körpergewicht erforderlich waren. Für das Alter zeigte sich eine Reduktion der Einleitungsdosis von 0,025 mg pro Lebensjahr.

Definitive Flunitrazepam Angaben, die sich rechnerisch aus Alter und Gewicht ermitteln lassen, konnten nicht gegeben werden.
Die in dieser Arbeit festgestellten Relationen und die Suche nach der genauen numerischen Beziehung zueinander, mögen vielleicht Anstoß zu weiteren Untersuchungen sein.

VI Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Lipidstoffwechsels bei der Anwendung von 3 verschiedenen Pharmakakombinationen zur

1) Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung.
   16 Patienten im Alter zwischen 12 und 65 Jahren, mit einem Körpergewicht von 33 bis 87 kg, erhielten eine Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung mit einer Einleitungsdosis Flunitrazepam zwischen 0,8 und 2,1 mg. Alle wurden mit einem N_2O/O_2 Gemisch von 1,5: 3 l/min beatmet.

2) Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R}.
   Bei 17 Patienten im Alter zwischen 12 und 64 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 bis 94 kg, kam eine Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} zur Anwendung. Die Patienten atmeten spontan. Als Einleitungsdosis Flunitrazepam wurde zwischen 0,5 und 2 mg gegeben.
   Alle diese 35 Patienten mußten sich kieferchirurgischen Operationen unterziehen, wobei bei der Gruppe mit Analgosedierung meist leichtere chirurgische Eingriffe erfolgten.

3) Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} ohne Operation.
   11 Patienten im Alter zwischen 18 und 66 Jahren mit einem Körpergewicht von 50 bis 93,5 kg erhielten eine Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R}. Die Patienten atmeten spontan. Es wurde eine Einleitungsdosis zwischen 0,7 und 2,5 mg Flunitrazepam verabreicht.

Zu vier verschiedenen Zeitpunkten (präoperativ, intraoperativ, postoperativ und nach 24 Stunden wurde bei den Patienten, die sich einer Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstliche Beatmung unterziehen mußten und bei den Patienten mit Analgosedierung Blut entnommen und Untersuchungen auf 12 Lipidfraktionen vorgenommen. Dieselben Parameter des Lipidstoffwechsels wurden bei den Patienten mit Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung ermittelt, jedoch lagen die Zeitpunkte (prae = vor Erstinjektion, 20 min., 60 min.) der Blutentnahmen grundsätzlich vor Beginn der Operation.

Es wurden deutliche Veränderungen meist signifikanter Natur bei den unveresterten Fettsäuren und beim freien Glycerin gefunden, die bei den verschiedenen Anaesthesieverfahren teils gleich, teils gegenläufig waren. Im einzelnen verhielten sich die Lipidfraktionen so:

Bei den unveresterten Fettsäuren traten bei:

Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung

ein signifikanter Anstieg von prae nach intra um 50 %,
danach ein fast gleichmäßiger Abfall zum 24 Stunden Wert ein.

Analgosedierung ein gleichmäßiger Anstieg zum postoperativen Wert von ca. 10 %.

Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung

ein signifikanter Abfall von prae nach intra um 30 % und
ein weiterer signifikanter von 20 % ein.

Beim freien Glycerin findet sich folgendes; bei:

Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung

ein Anstieg von prae nach intra um ca. 30 %, dann ein charakteristischer Abfall zum 24 Stunden Wert.

Analgosedierung ein Abfall von prae nach intra um ca. 25 %,
dann ein Anstieg bis zum 24 Stunden Wert.

Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung

ein hochsignifikanter Abfall um ca. 25 %, dann ein leichter Anstieg auf 80 % des Ausgangswertes.

Die übrigen Lipidfraktionen ließen nur geringe Veränderungen innerhalb der Normgrenzen und im Prinzip alle das gleiche Verhalten, nämlich einen intra-operativen Abfall, der teils signifikant, teils nicht signifikant war, erkennen.

Postoperativ zeigten alle Parameter die Tendenz zur Normalisierung.

Mittels Korrelationsanalysen wurden Beziehungen zwischen Einleitungsdosis (Flunitrazepam) und Alter bzw. Gewicht der Patienten untersucht. Dabei wurde bei der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung eine mittlere Abnahme der Flunitrazepamdosis von 0,25 mg, bezogen auf eine Zunahme des Alters von 10 Jahren, ermittelt.

Beim mittleren Alter von 38,5 Jahren war eine Einleitungsdosis von 1,06 mg notwendig.

Aus den Werten bei der Analgosedierung ließ sich eine mittlere erforderliche Flunitrazepamdosis von 0,18 mg/10 kg Körpergewicht ermitteln.

VII Anhang

Tabellen und graphische Darstellungen

1. Statistik

a) Tabellen zur Statistik der untersuchten Parameter

Im folgenden sind Tabellen zur Statistik zum Verhalten der Parameter unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung, unter Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} unter Spontanatmung und unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung aufgeführt.

Dabei werden der Übersichtlichkeit halber in den Tabellen die schon umseitig angegebenen Bezeichnungen (Abkürzungen) für die einzelnen Narkosearten beibehalten.

Bei den Prüfgrößen handelt es sich beim ersten Wert um den Vergleich von prä und intra, beim zweiten von prä mit post, beim dritten von prä mit 24 h-Wert. Es besteht eine Signifikanz von 5 %, wenn die Prüfgröße (p) kleiner als 0,05 ist. Für Mittelwert und Standardabweichung tragen die unveresterten Fettsäuren die Benennung mmol/l, alle anderen Parameter mg/100 ml.

Tabelle 1

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Unveresterte Fettsäuren — Normbereich 0,3 - 0,7 mmol/l

Ataranalgesie n = 16
(Fortral^{R})

	M	S	P
prae	0.28	0.14	
intra	0.43	0.32	0.005
post	0.35	0.19	0.032
24h	0.23	0.31	0.532

Analgosedierung n = 17

	M	S	P
prae	0.19	0.11	-
intra	0.20	0.11	0.783
post	0.21	0.10	0.591
24h	0.16	0.05	0.278

Ataranalgesie n = 11
(Ketanest^{R})

	M	S	P
prae	0.28	0.20	-
20 min	0.19	0.12	0.046
60 min	0.14	0.10	0.003

Tabelle 2

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Freies Glycerin — Normbereich 0.5 - 1.7 mg/100 ml

	M	S	P
	Ataranalgesie n = 16 (Fortral^{R})		
Prae	1.2	0.36	-
intra	1.58	0.85	0.9
post	1.38	0.51	0.205
24h	1.1	0.63	0.476
	Analgosedierung n = 17		
prae	1.27	0.40	-
intra	1.06	0.39	0.119
post	1.1	0.45	0.075
24h	1.1	0.52	0.427
	Ataranalgesie n = 11 (Ketanest^{R})		
prae	1.17	0.34	-
20 min	0.86	0.28	0.000
60 min	0.94	0.32	0.114

Tabelle 3

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Veresterte Fettsäuren Normbereich - 430 mg/100 ml

	M	S	P
	Ataranalgesie n = 16 (Fortral^{R})		
prae	308.25	85,38	-
intra	294	74.4	0.072
post	300	62.1	0.568
24h	304.8	70.7	0.724
	Analgosedierung n = 17		
prae	237.1	64.5	-
intra	222.1	67.8	0.180
post	235.1	74.7	0.837
24h	252.2	69.1	0.300
	Ataranalgesie n = 11 (Ketanest^{R})		
prae	266.8	79.5	-
20 min	243.7	95.5	0.215
60 min	279.8	112.4	0.498

Tabelle 4

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Gesamt-Cholesterin — Normbereich 180 - 240 mg/100 ml

Ataranalgesie n = 16
(Fortral^{R})

	M	S	P
prae	217.8	52.7	-
intra	215.1	57.3	0.49
post	219.1	56.8	0.745
24h	221.8	64.7	0.938

Analgosedierung n = 17

prae	227.8	97.9	-
intra	215.8	96.9	0.017
post	221.5	99.9	0.188
24h	242.5	115.2	0.475

Ataranalgesie n = 11
(Ketanest^{R})

prae	204.0	37.7	-
20 min	192.4	29.6	0.000
60 min	196.9	28.6	0.270

Tabelle 5

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Freies Cholesterin — Normbereich 36 - 96 mg/100 ml

Ataranalgesie n = 16
(Fortral^{R})

	M	S	P
prae	48.0	16.3	-
intra	48.5	14.9	0.938
post	46.4	12.8	0.586
24h	48.9	14.7	0.774

Analgosedierung n = 17

prae	33.1	14.9	-
intra	36.1	12.1	0.343
post	34.9	11.9	0.590
24h	41.0	11.8	0.055

Ataranalgesie n = 11
(Ketanest^{R})

prae	44.3	7.62	-
20 min	41.6	6.96	0.043
60 min	43.7	9.76	0.400

Tabelle 6

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Verestertes Cholesterin — Normbereich 108 - 192 mg/100 ml

	M	S	P
	Ataranalgesie n = 16 (Fortral^{R})		
prae	173.0	47.4	--
intra	166.3	47.7	0.264
post	173.3	48.7	0.954
24h	166.1	54.9	0.339
	Analgosedierung n = 17		
prae	194.9	89.5	-
intra	179.7	93.5	0.009
post	188.4	92.2	0.249
24h	204.3	105.3	0.969
	Ataranalgesie n = 11 (Ketanest^{R})		
prae	159.2	28.5	-
20 min	156.2	22.3	0.594
60 min	153.2	21.8	0.286

Tabelle 7

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

ß-Lipoproteide Normbereich 360 - 640 mg/100 ml

	M	S	P
Ataranalgesie n = 16 (Fortral®)			
prae	410.1	136.9	-
intra	409.7	166.2	0.847
post	415.3	161.1	0.817
24h	409.6	141.8	0.565
Analgosedierung n = 17			
prae	399.9	118.9	-
intra	395.3	126.4	0.53
post	397.5	128.5	0.738
24h	411.7	117.8	0.736
Ataranalgesie n = 11 (Ketanest®)			
prae	402.7	85.5	-
20 min	377.6	90.0	0.015
60 min	377.1	65.4	0.017

Tabelle 8

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Gesamt-Lipide Normbereich 400 - 1000 mg/100 ml

	M	S	P
Ataranalgesie n = 16 (Fortral®)			
prae	799.0	148.5	-
intra	772.7	185.7	0.191
post	791.8	197.9	0.796
24h	818.3	235.7	0.750
Analgosedierung n = 17			
prae	740.5	177.2	-
intra	744.7	228.0	0.854
post	737.4	208.9	0.908
24h	790.8	224.2	0.114
Ataranalgesie n = 11 (Ketanest®)			
prae	722.5	136.1	-
20 min	672.0	138.3	0.037
60 min	683.4	133.2	0.193

Tabelle 9

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Anorganisches Phosphat — Normbereich 2.5 - 7 mg/100 ml

Ataranalgesie n = 16
(Fortral^{R})

	M	S	P
prae	3.44	0.77	-
intra	3.13	0.76	0.012
post	3.38	0.78	0.763
24h	3.66	0.91	0.244

Analgosedierung n = 17

prae	3.4	0.83	-
intra	3.3	0.90	0.109
post	3.6	0.93	0.037
24h	3.6	0.89	0.113

Ataranalgesie n = 11
(Ketanest^{R})

prae	3.3	0.61	-
20 min	3.3	0.62	0.353
60 min	3.4	0.61	0.614

Tabelle 10

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Phosphatide — Normbereich 150 - 250 mg/100 ml

Ataranalgesie n = 16
(Fortral^{R})

	M	S	P
prae	267.5	55.15	-
intra	249.7	52.0	0.031
post	253.6	53.6	0.221
24h	251.7	50.0	0.260

Analgosedierung n = 17

prae	201.2	45.8	-
intra	198.7	45.6	0.767
post	194.4	51.3	0.286
24h	205.7	43.0	0.426

Ataranalgesie n = 11
(Ketanest^{R})

prae	251.6	33.1	-
20 min	239.0	39.0	0.743
60 min	262.8	61.6	0.052

Tabelle 11

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Gesamt-Glycerin Normbereich 8.2 - 16.9 mg/100 ml

	M	S	P
	Ataranalgesie n = 16 (Fortral^{R})		
prae	15.6	5.9	-
intra	15.1	6.3	0.253
post	15.4	6.8	0.756
24h	15.5	5.3	0.852
	Analgosedierung n = 17		
prae	15.02	5.94	-
intra	14.28	6.51	0.229
post	14.11	6.81	0.437
24h	18.13	8.87	0.098
	Ataranalgesie n = 11 (Ketanest^{R})		
prae	13.9	5.72	-
20 min	13.1	5.80	0.000
60 min	13.2	7.42	0.415

Tabelle 12

Mittelwert: M
Standardabweichung: S
Prüfgröße: P

Triglyceride Normbereich 74 - 172 mg/100 ml

	M	S	P
Ataranalgesie n = 16 (Fortral^{R})			
prae	134.7	50.0	-
intra	130.2	61.4	0.463
post	135.5	65.7	0.905
24h	142.3	50.3	0.423
Analgosedierung n = 17			
prae	132.4	57.2	-
intra	127.9	59.2	0.431
post	123.4	62.7	0.422
24h	163.6	86.4	0.084
Ataranalgesie n = 11 (Ketanest^{R})			
prae	124.0	54.8	-
20 min	117.9	54.4	0.006
60 min	118.1	69.3	0.587

b) Graphische Darstellungen (Parameterstatistik)

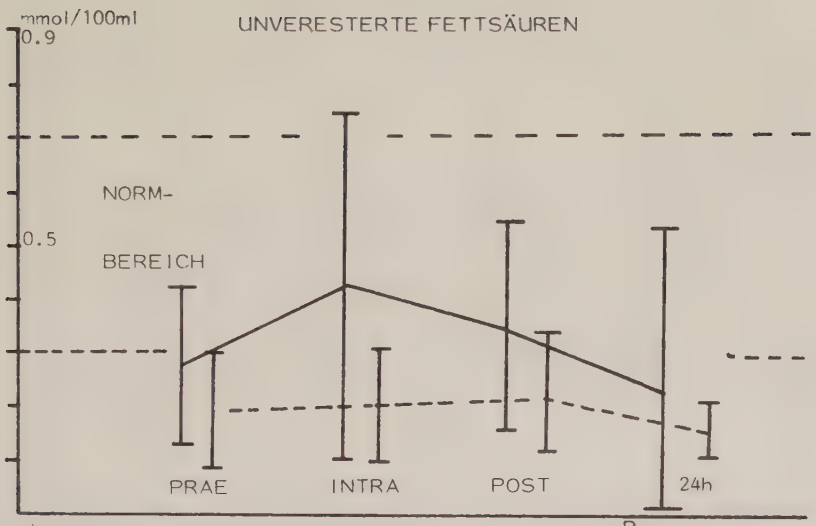
Im folgenden werden die in den Tabellen aufgeführten Werte, wie Mittelwert, Standardabweichung und Normbereiche graphisch dargestellt. Dabei sind die gleichen Parameter der 3 Narkosearten zusammengefaßt. Es wurden die Werte der Parameter der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung (durchgezogene Linien) und die der Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} (gestrichelte Linien) in einer Graphik dargestellt.

Der Übersichtlichkeit halber wurden die Werte der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung separat dargestellt, da die Blutentnahmen im Vergleich zu den beiden erstgenannten Narkosearten zu anderen Zeiten erfolgten. Es ist jedoch darauf geachtet, daß die Maßstäbe auf der Ordinate (also die Mengenangaben) bei beiden korrespondierenden Graphiken identisch waren.

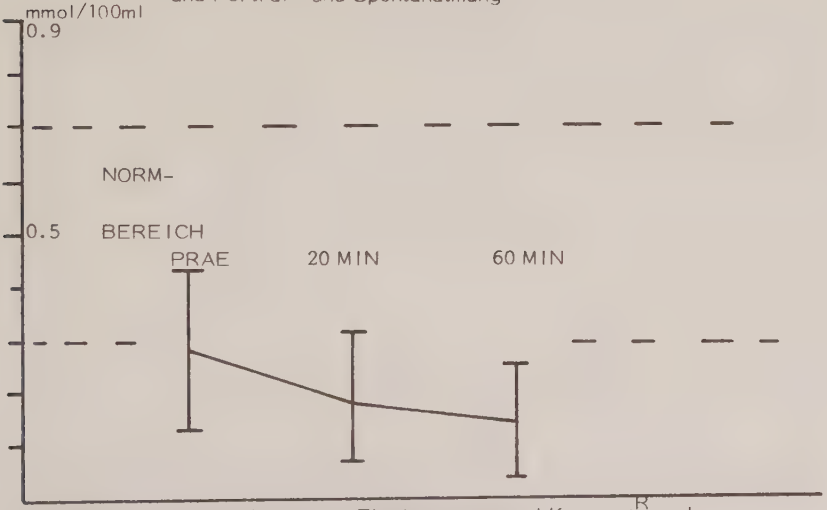
Auf der Abszisse sind die Abnahmezeitpunkte eingetragen. Dabei wurde keine Rücksicht auf die real abgelaufene Zeit genommen, sondern wegen der Übersicht die Abszisse in 4 bzw. 3 gleiche Abschnitte unterteilt.

Die Säulen der Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter der Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Spontanatmung sind für jeden Abnahmezeitpunkt etwas nach rechts versetzt gezeichnet, im Vergleich zu denen der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung und mittels gestrichelter Linien die Mittelwerte verbunden.

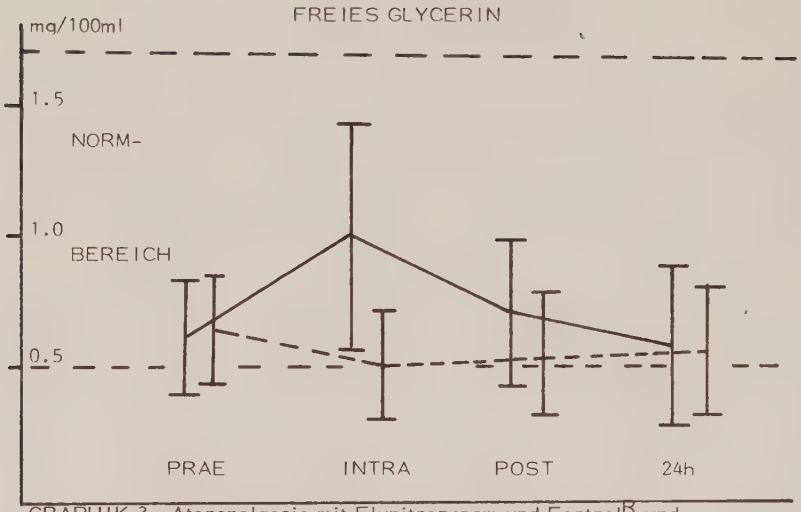
Bei der Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung sind diese Verbindungslinien der Mittelwerte durchgezogen.



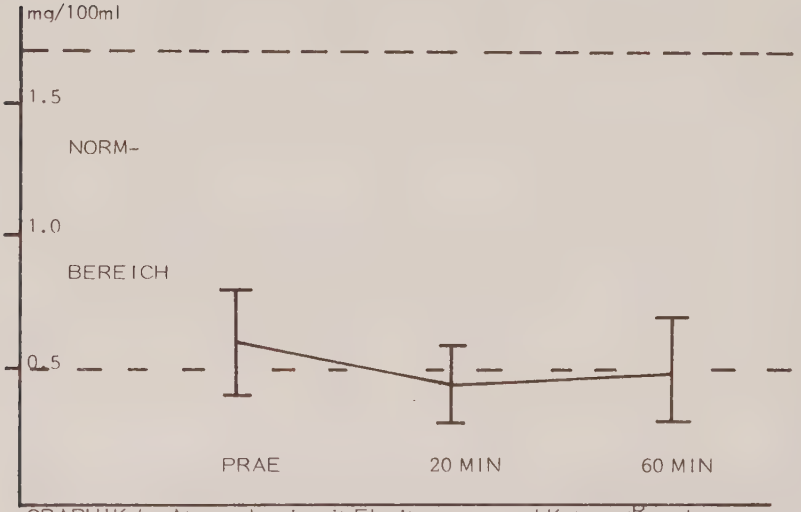
GRAPHIK 1 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstl. Beatmung und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Spontanatmung



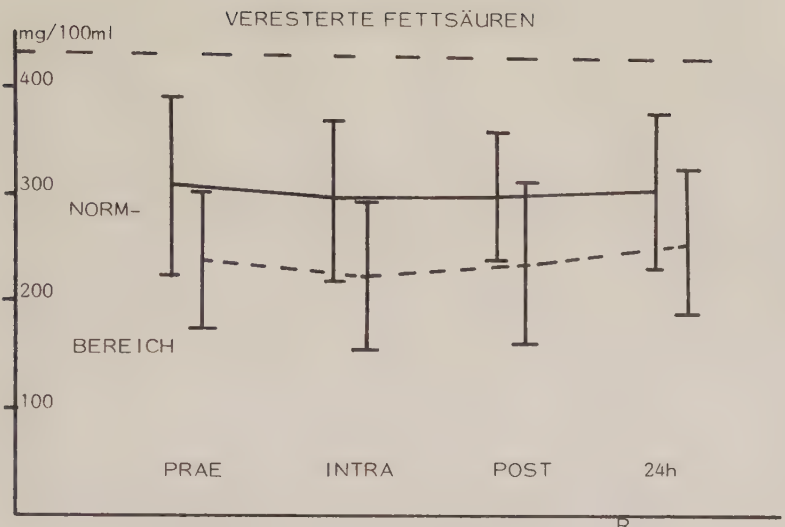
GRAPHIK 2 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung



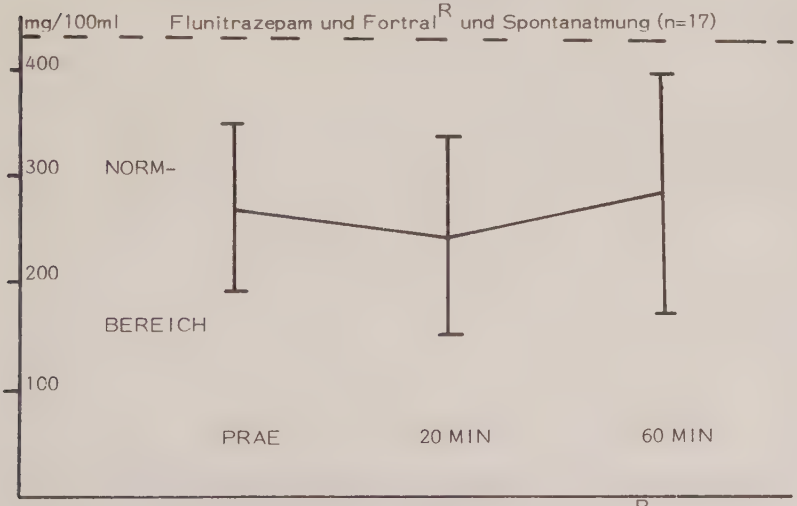
GRAPHIK 3 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstl. Beatmung und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Spontanatmung



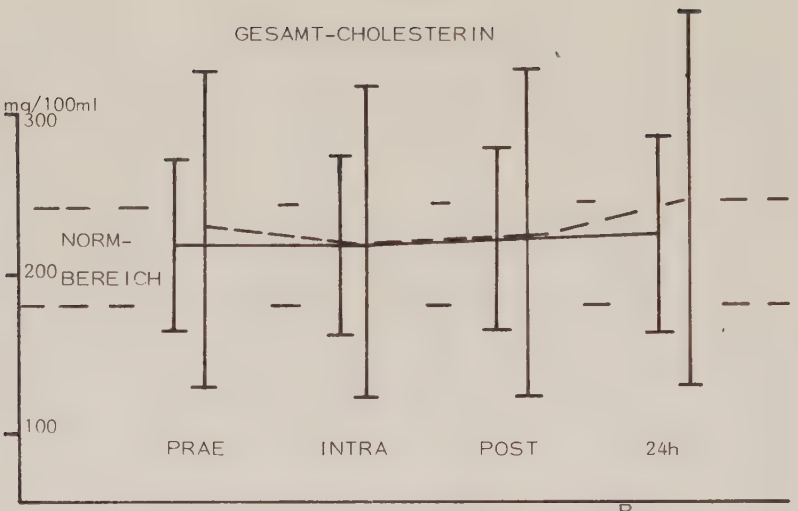
GRAPHIK 4 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung



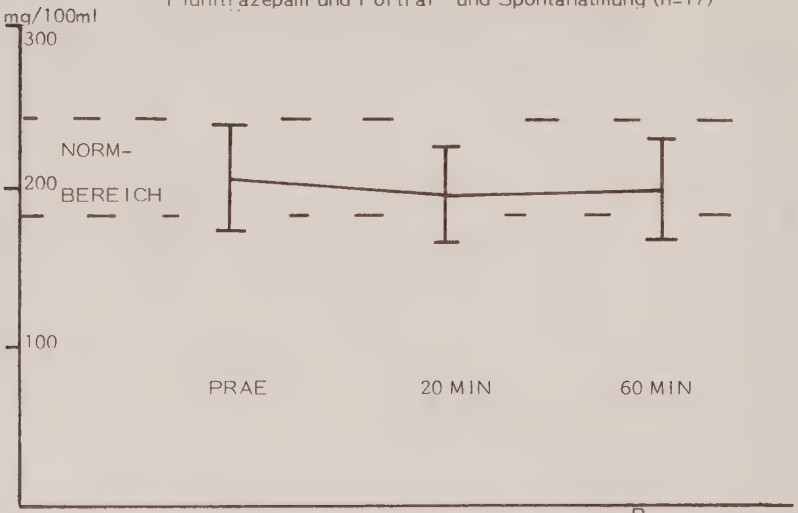
GRAPHIK 5 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Spontanatmung (n=17)



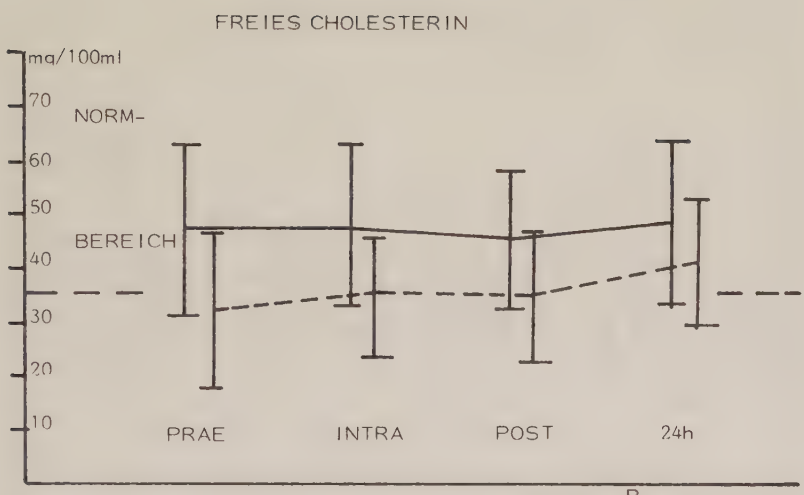
GRAPHIK 6 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung (n=11)



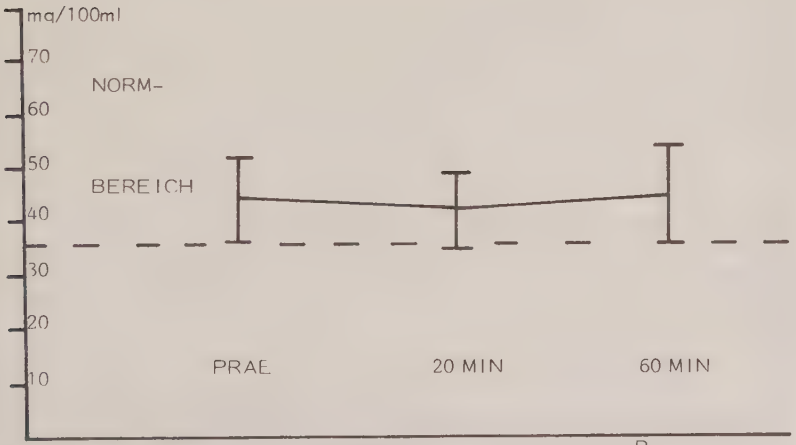
GRAPHIK 7 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Spontanatmung (n=17)



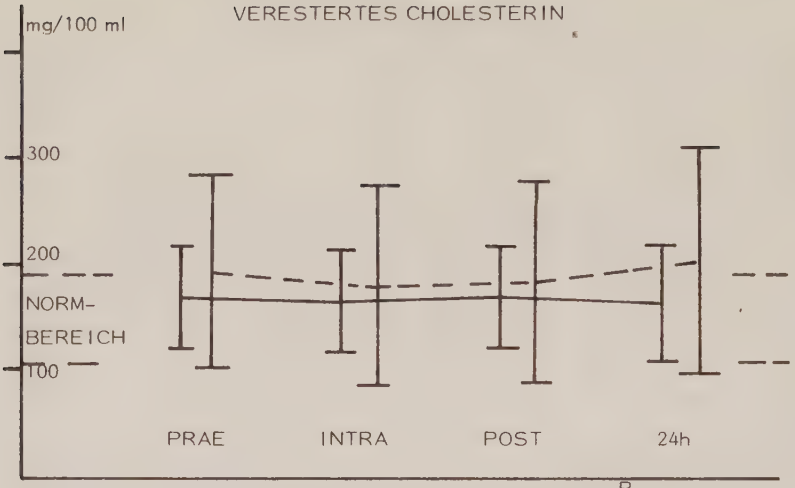
GRAPHIK 8 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung (n=11)



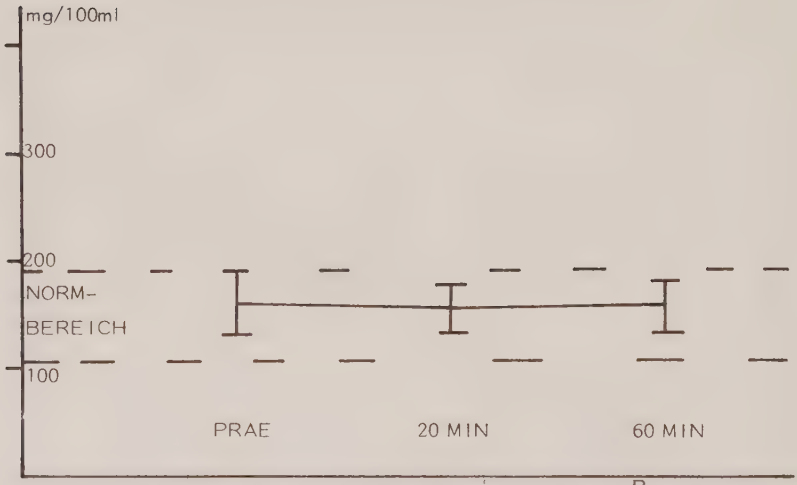
GRAPHIK 9 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral[R] und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral[R] und Spontanatmung (n=17)



GRAPHIK 10 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest[R] und Spontanatmung (n=11)

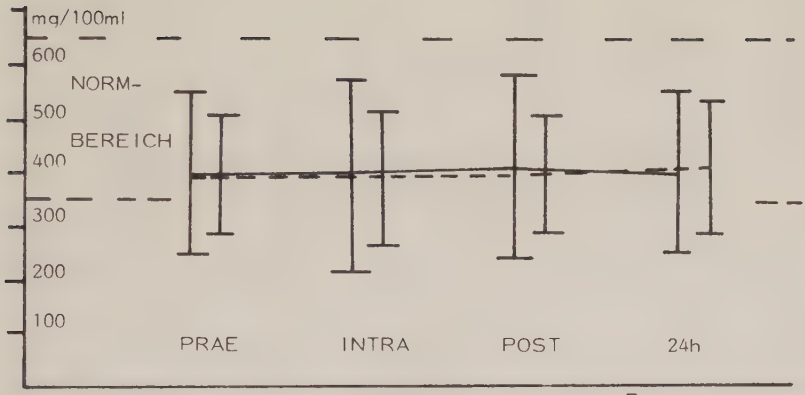


GRAPHIK 11 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Spontanatmung (n=17)

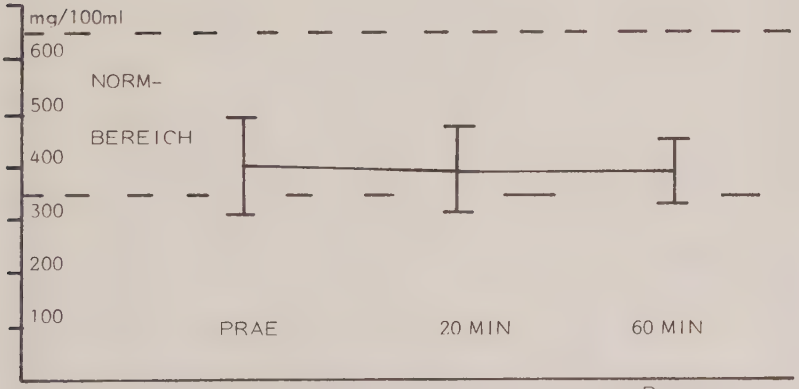


GRAPHIK 12 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung (n=11)

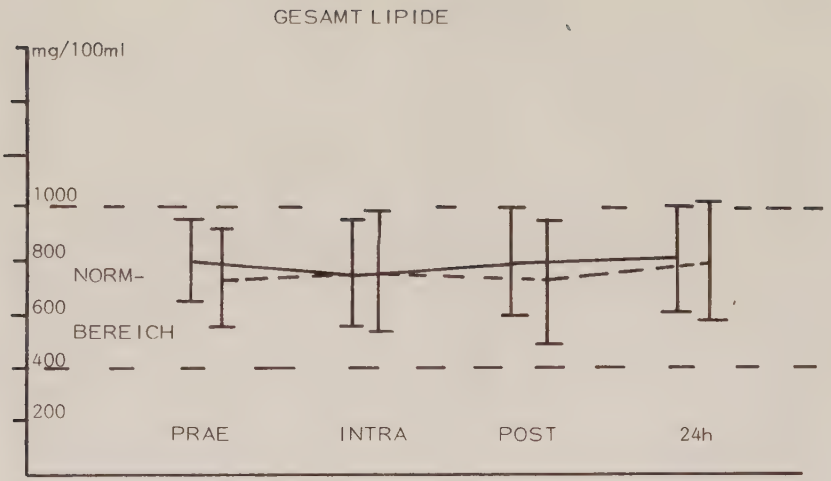
ß-LIPOPROTEIDE



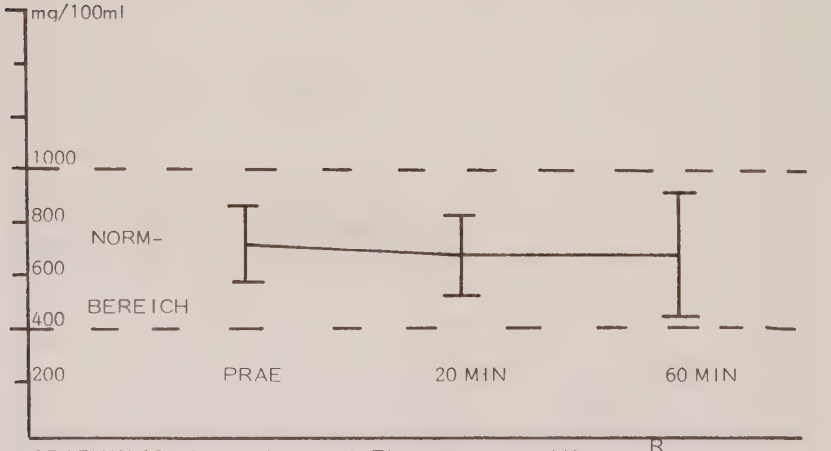
GRAPHIK 13 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral[R] und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral[R] und Spontanatmung (n=17)



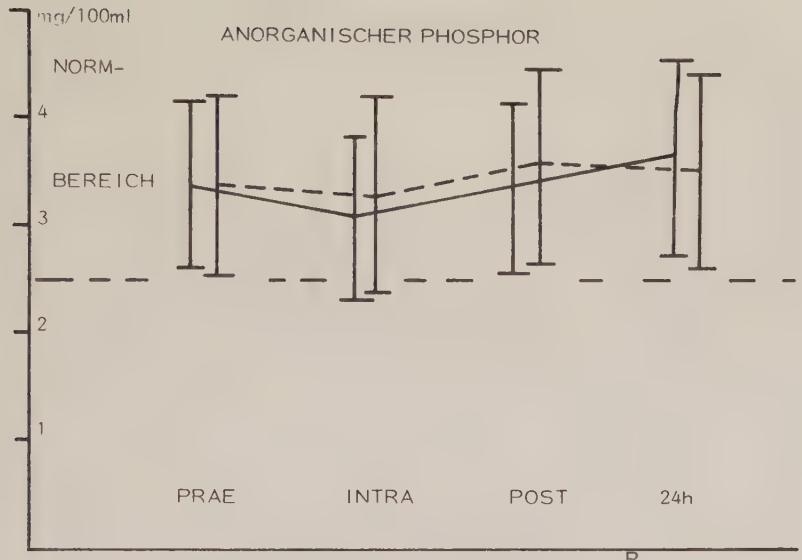
GRAPHIK 14 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest[R] und Spontanatmung (n=11)



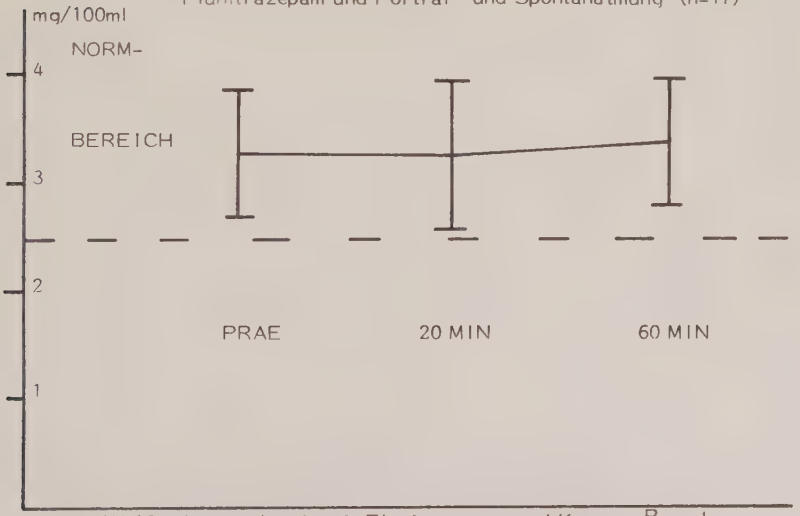
GRAPHIK 15 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral[R] und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral[R] und Spontanatmung (n=17)



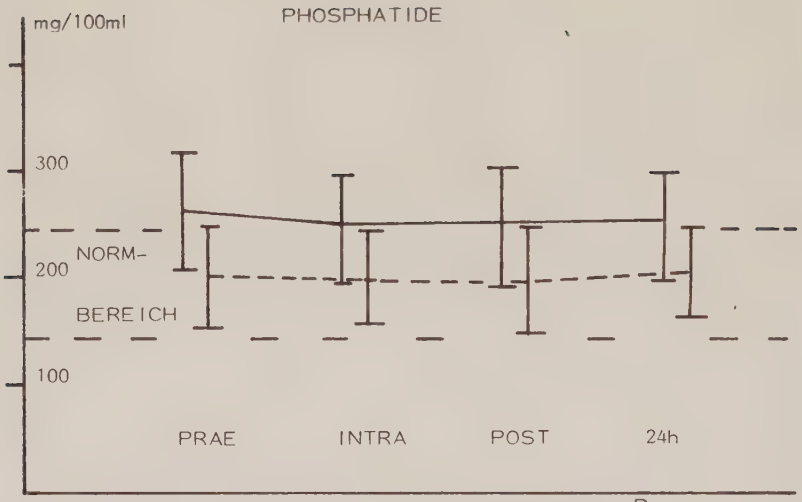
GRAPHIK 16 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest[R] und Spontanatmung (n=11)



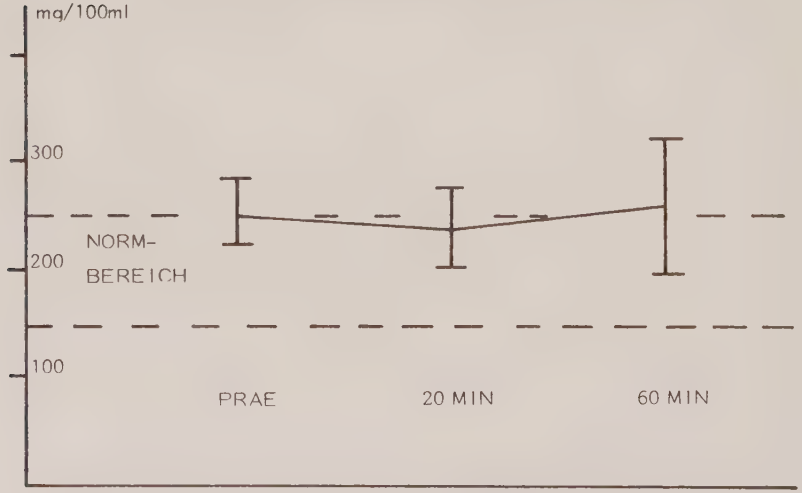
GRAPHIK 17 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Spontanatmung (n=17)



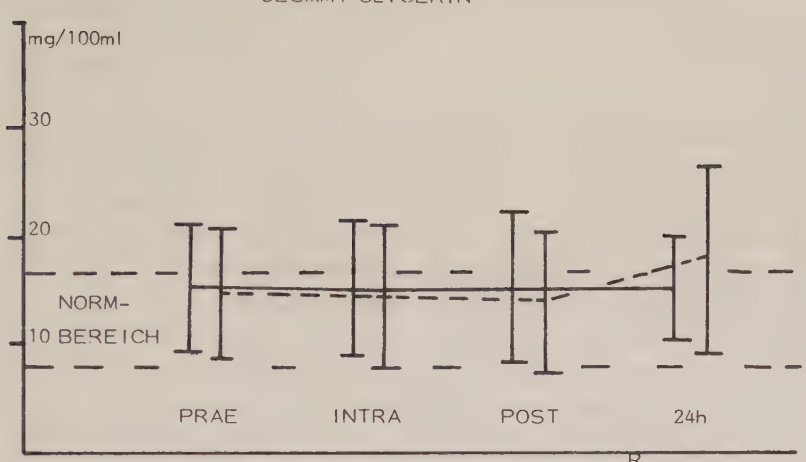
GRAPHIK 18 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung (n=11)



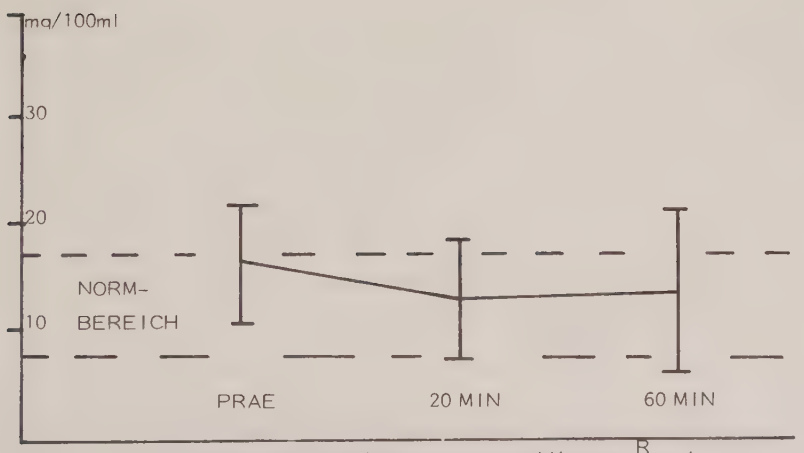
GRAPHIK 19 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral[R] und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral[R] und Spontanatmung (n=17)



GRAPHIK 20 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest[R] und Spontanatmung (n=11)

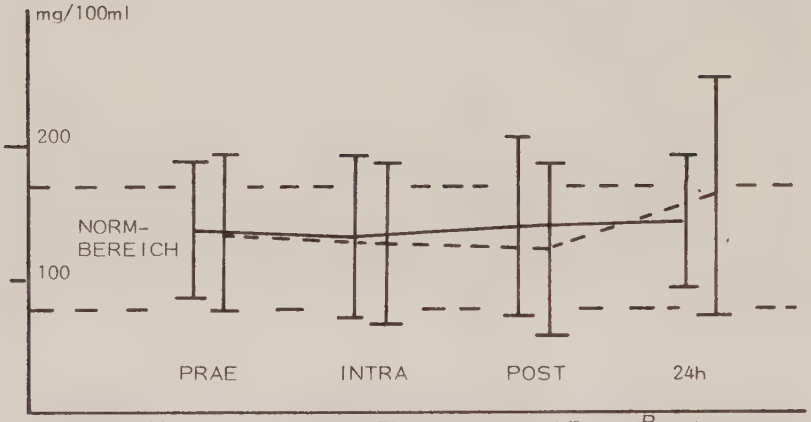


GRAPHIK 21 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Spontanatmung (n=17)

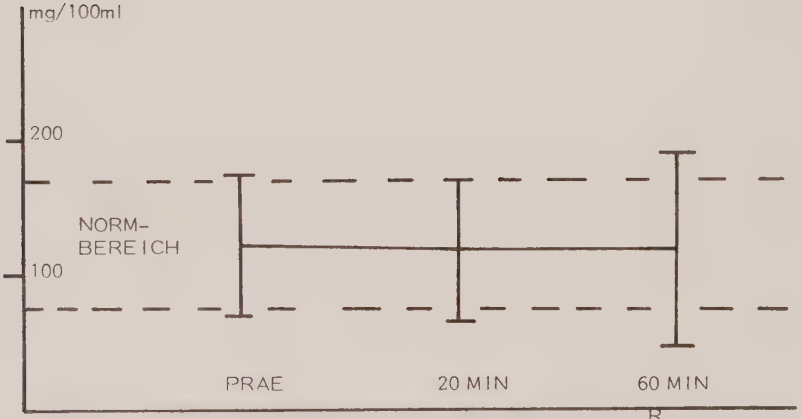


GRAPHIK 22 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} urd Spontanatmung (n=11)

TRIGLYCERIDE



GRAPHIK 23 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstl. Beatmung (n=16) und Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und Spontanatmung (n=17)



GRAPHIK 24 Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} und Spontanatmung (n=11)

2. Korrelationen

a) Tabellen zur Korrelation

In den folgenden 5 Tabellen sind die Daten zu den Korrelationen von Einleitungsdosis Flunitrazepam zum Alter bzw. Gewicht aufgeführt. Dabei zeigen die ersten 3 Tabellen die Einzeldaten der Patienten wie Alter, Gewicht und Einleitungsdosis Flunitrazepam, der einzelnen Narkosearten. Weiter sind für jede Narkosegruppe die rechnerischen Mittelwerte zu den obengenannten Daten aufgeführt. Tabelle 16 und 17 zeigen neben den obengenannten Mittelwerten die Anzahl der Patienten, die Korrelationskoeffizienten und die Signifikanzgrenze bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und bei bestehender Signifikanz die Gleichung der Regressionsgerade von y auf x auf.

Tabelle 13

Einzeldaten zur Produkt-Moment Korrelation

Patienten unter Afaranalgesie mit Flunitrazepam und Fortral[R] und künstlicher Beatmung.

Lfd.Pat.Nr.	Alter (J)	Gewicht (kg)	Einleit.Dosis Flunitrazepam (mg)
1	40	72	2.0
2	46	74	1.0
3	44	73.5	1.5
4	19	59	1.5
5	53	58	1.0
6	22	76	1.7
7	41	81	2.1
8	65	87	1.0
9	20	55	2.0
10	23	52.5	2.0
11	47	72	1.5
12	27	53	2.0
13	12	32.5	0.9
14	22	66	1.0
15	40	62	1.0
16	35	62	0.8

Mittelwert:	Alter (J)	34,75
	Gewicht (kg)	64.7
	Einleitungsdosis (mg)	1.44

Tabelle 14

Einzeldaten zur Produkt-Moment Korrelation

Patienten unter Analgosedierung mit Flunitrazepam und Fortral®

Lfd.Pat.-Nr.	Alter (J)	Gewicht (kg)	Einleit.Dosis Flunitrazepam (mg)
17	29	60	1.0
18	50	69.5	0.6
19	47	65	1.4
20	50	62	0.5
21	36	50	0.6
22	19	64	1.0
23	64	74.5	1.0
24	23	77	1.0
25	30	71	1.8
26	48	82	1.5
27	23	63.5	1.4
28	63	48	0.8
29	48	70	0.5
30	28	86	0.5
31	62	94	1.0
32	12	40	0.5
33	23	90	2.0

Mittelwert:	Alter (J)	38.5
	Gewicht (kg)	68.6
	Einleitungsdosis (mg)	1.06

Tabelle 15

Einzeldaten zur Produkt-Moment Korrelation

Patienten unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung.

Lfd.Pat.-Nr.	Alter (J)	Gewicht (kg)	Einleit.Dosis Flunitrazepam (mg)
34	27	50	1.2
35	22	72	1.5
36	44	65	1.0
37	23	74	2.5
38	18	69.5	1.5
39	51	78	0.8
40	49	66	1.1
41	19	93.5	1.4
42	52	92	0.7
43	52	56	0.6
44	66	67	0.7

Mittelwert:	Alter (J)	38.5
	Gewicht (kg)	71.2
	Einleitungsdosis (mg)	1.18

Tabelle 16

Korrelationen zum Verhalten der Einleitungsdosis von Flunitrazepam zum Alter der Patienten.

Gruppe mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beamtung

Anzahl der Pat.	16
Mittelwert d. Alters (J)	34.75
Mittelwert d. Dosis (mg)	1.44
Korrelationskoeffizient (r=)	-0.155
Signifikanzgrenze (5%)	0.497

Gruppe mit Flunitrazepam und Fortral^{R} unter Spontanatmung

Anzahl der Pat.	17
Mittelwert d. Alters (J)	38.5
Mittelwert d. Dosis (mg)	1.06
Korrelationskoeffizient (r=)	-0.253
Signifikanzgrenze (5%)	0.482

Gruppe mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung

Anzahl der Pat.	11
Mittelwert d. Alters (J)	38.5
Mittelwert d. Dosis (mg)	1.18
Korrelationskoeffizient (r=)	-0.768
Signifikanzgrenze (5%)	0.602
Gleichung der Regressionsgeraden:	$y = -0.025x + 2.14$

wobei x für Alter bzw. Gewicht
y für Einleitungsdosis steht.

Tabelle 17

Korrelationen zum Verhalten der Einleitungsdosis von Flunitrazepam zum Gewicht der Patienten.

Gruppe mit Flunitrazepam und Fortral^{R} und künstlicher Beatmung

Anzahl der Pat.	16
Mittelwert d.Gewichts (kg)	64.7
Mittelwert d. Dosis (mg)	1.44
Korrelationskoeffizient (r=)	0.192
Signifikanzgrenze (5%)	0.497

Gruppe mit Flunitrazepam und Fortral^{R} unter Spontanatmung

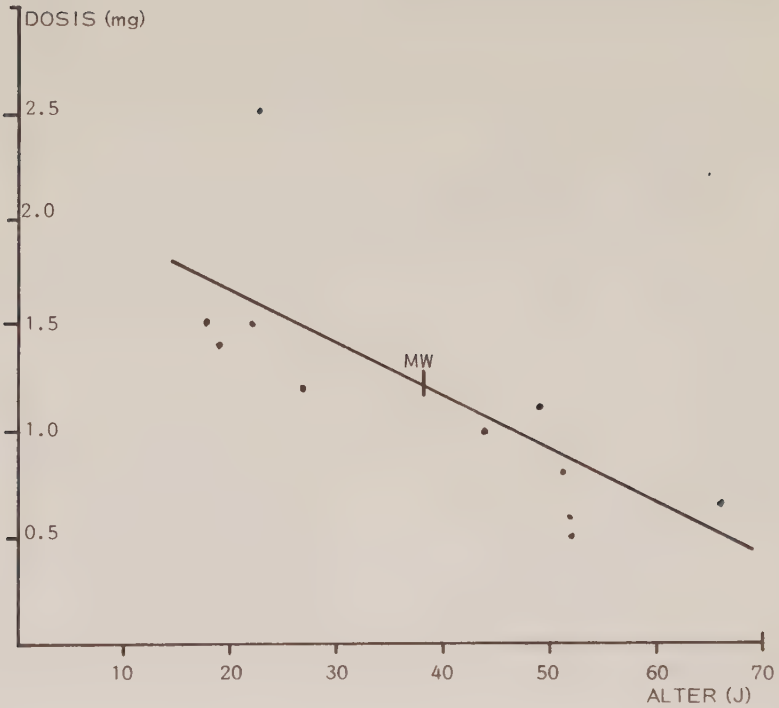
Anzahl der Pat.	17
Mittelwert d. Gewichts (kg)	68.6
Mittelwert d. Dosis (mg)	1.06
Korrelationskoeffizient (r=)	0.575
Signifikanzgrenze (5%)	0.482
Gleichung der Regressionsgeraden:	y = 0.018X - 0.194

Gruppe mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontanatmung

Anzahl der Pat.	11
Mittelwert d. Gewichts (kg)	71.2
Mittelwert d. Dosis (mg)	1.18
Korrelationskoeffizient (r=)	0.106
Signifikanzgrenze (5%)	0.602

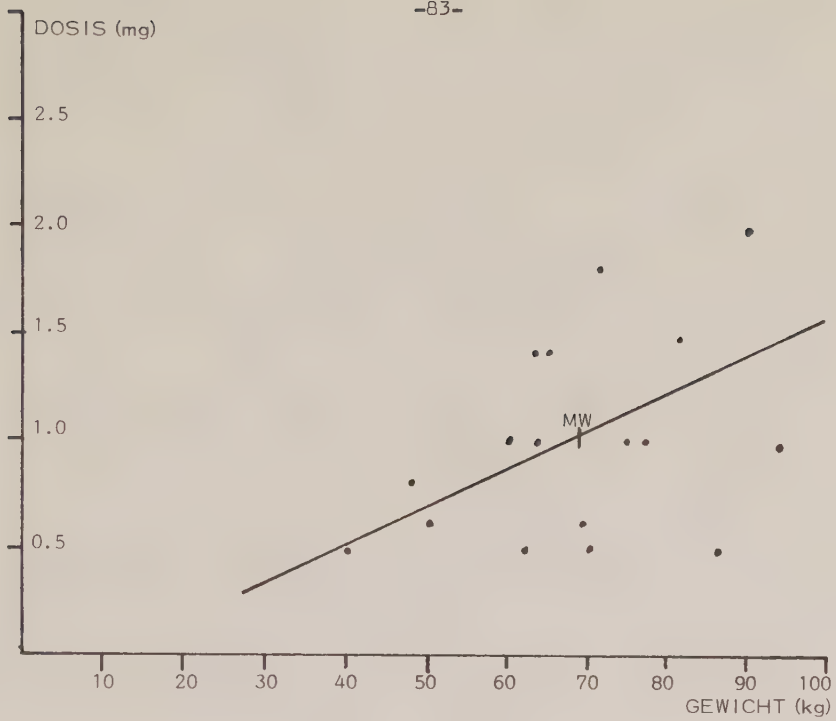
b) Graphische Darstellungen (Korrelationsstatistik)

In den folgenden beiden Graphiken sind die aus den Tabellen 16 und 17 ersichtlichen signifikanten Korrelationen dargestellt, also bei Patienten unter Ataranlagesie mit Flunitrazepam und Ketanest^{R} unter Spontantatmung zwischen Alter und Einleitungsdosis und bei Patienten unter Analgosedierung zwischen Gewicht und Einleitungsdosis und jeweils die Regressionsgeraden eingezeichnet.
Dabei geben die Abszissen entweder Alter (J) oder Gewicht (kg) und die Ordinate die Einleitungsdosis Flunitrazepam (mg) an.



GRAPHIK 25 Korrelation Alter - Einleitungsdosis Flunitrazepam bei Patienten unter Ataranalgesie mit Flunitrazepam und Ketanest R in Spontanatmung

Korrelationskoeffizient: r = -0.769
Regressionsgerade: y = -0.025x + 2.14
Mittelwert (MW) : 38.5/1.18



GRAPHIK 26 Korrelation Gewicht - Einleitungsdosis Flunitrazepam bei Patienten unter Analgosedierung und Spontanatmung

Korrelationskoeffizient: r = 0.575

Regressionsgerade: y = 0.018x - 0.194

Mittelwert (MW) : 68.6kg/1.06mg

VIII Literaturverzeichnis

1 ALBRINK, M.J., FITZGERALD, J.R. and MAN, E.B.: Effect of glucagon on alimentary lipemia.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 95, 778 (1957).

2 ALLGÖWER, M., BURCKHARDT, P. und GRUBER, K.F.: Zur Problematik des posttraumatischen Katabolismus in:
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 6
Springer, Berlin (1966).

3 ALLISON, S.P., TOMLIN, P.J. and CHAMBERLAIN, M.J.: Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fatmetabolism.
Brit.J.Anaesth. 41, 588-593 (1969).

4 DE BACKER, L.J. and LONGNECKER, D.S.: Prospective and Retrospective Searches for Liver Necrosis Following Halothane Anaesthesia.
J.Amer.med.Ass., 195, 157-160 (1966).

5 BATES, M.W.: Turnover rates of fatty acids of plasma triglyceride, cholesterolester and phospholipid in the postabsorbtive dog.
Am.J.Physiol. 194: 446-452, (1958).

6 BEAVER, W.T., WALLENSTEIN, S.L., HOUDE, R.W. and ROGERS, A.: A comparison of the analgetic effects of pentazocin and morphine in patients with cancer.
Clin.Pharmacol.Ther. 7, 436-446 (1966).

7 BECKETT, A.H., TAYLOR, J.F. and KOUROUNAKIKS, P.: The absorption and excretion of pentazocine in man after oral and intravenous administration.
J.Pharm.Pharmacol., 22, 123-128 (1970) 2.

8 BERGSTRÖM, S., BORGSTRÖM, B. and ROTTENBERG, M.: Intestinal absorption and distribution of fatty acids and glycerides in the rat; metabolism of lipids.
Acta physiol.scand. 25, 120 (1952).

9 BERKOWITZ, B.A.: Pentazocine plasma levels in man.
Fed.Proc., 27, 653 (1968).

10 BERKOWITZ, B.A., ASLING, J.H., SHNIDER, S.M. and WAY, E.L.: Relationship of pentazocine plasma levels to pharmacological activity in man.
Clin.Pharmacol.Ther., 10, 320-328 (1969).

11 BIEBUYCK, J.F.: Effects of anaesthetic agents on metabolic pathways: fuel utilisation and supply during anaesthesia
Brit.J.Anaesth. 45, 263-268 (1973).

12 BIERMAN, V.P., DOLE, B. and ROBERTS, TH.N.: An abnormality of nonesterified fatty acid metabolism in diabetes melitus.
Diabetes 6, 475-479 (1958).

13 BIRKMAYER, W. und PILLERI, G.: Die reticuläre Formation des Hirnstammes und ihre Bedeutung für das vegetativ-affektive Verhalten.
Basel (1965) Sonderdruck wissenschaftlicher Dienst "Roche".

14 BOEHMERT, F. und HENSCHEL, W.F.: Klinische Beobachtungen mit Ketamine unter besonderer Berücksichtigung von Kreislauf und Atmung.
Anästh.u.Wiederbel. 40, 93-97 (1969).

15 BOSTON COLLABORATIVE STUDY: Psychiatric side effect on non-psychiatric drugs.
Semin.Psychiat. 3, 406 (1971).

16 BRADY, R.O., KANFER, J.N., MOCK, M.B. and FREDRICKSON, D.S.: The Metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in NIEMANN-PICK disease. Proc.nat.Acad.Sci. (Wash.) 55, 366 (1966).

17 BRECH, W.J. und GORDON, E.S.: Die physiologische Rolle des Fettgewebes. Klin.Wschr. 45, 905-917 (1967).

18 BROCKMÜLLER, K.D. und NIEDERDELLMANN, H.: Die Analgosedierung in der zahnärztlichen Chirurgie. Dtsch.zahnärztl.Z. 27, (1972) 164.

19 BRODY, G.L. and SWEET, R.B.: Halothane Anaesthesia as a possible cause of mossive hepatic necrosis. Anaesthesiology 24, 29-37 (1963).

20 BRODIE, B.B., MAICKEL, R.P. and STERN, D.N.: Autonomic nervous system and adipose tissue. In Renold, A.E., and Cahill, G.F.Jr.: Handbook of Physiology. Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1965.

21 BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie 2. Aufl., Berlin DeGruyter 1971.

22 CARLSON, L.A., BOBERG, J. and HÖRGSTEDT, B.: Some physiolog. and clinical implications of lipid mobilization from adipose tissue. In Renold, A.E., and Cahill, G.F.Jr.: Handbook of Physiology. Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1965.

23 DE CASTRO, J.P.: Atar-analgesia with Ro 5-4200, pancuronium and fentanyl or ketamine. Proceedings of the 5th World Congress of Anaestheologists, Kajoto, Japan.
Excerpts Medica 1972, 18-19.

24 DE CASTRO, J.P. und MUNDELEER, P.: Vortrag auf dem X. Congrès Franc d'Anésthesiology, Lyon 1959 (ohne Titel).

25 DE CASTRO, J.P. und MUNDELEER, P.: Die Neuroleptanalgesie.
Anästhesist 11, 10-17 (1962).

26 CLAUBERG, G.: Untersuchungen über den Einfluß von Inhalationsnarkose und Operation auf die Leberfunktion unter besonderer Berücksichtigung des Halothans.
Anaesthesist 19, 387-392 (1970)

27 COOPERMANN, L.H.: Plasma free fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man.
Brit.J.Anaesth. 42, 131-136 (1970).

28 DAVIE, I., SCOTT, D.B. and STEPHEN, G.W.: Respiratory effects of pentazocine and pethidine in patients anaesthetised with halothane and oxygen.
Brit.J.Anaesth. 42, 113-118 (1970).

29 DEBUCH, H. und UHLENBRUCK, G.: Die Lipoide und Eiweißstoffe des Gehirns. In Handbuch der Neurochirurgie, v.H.v. Olivecrona, W. Tönnis. Springer, Berl. (1968).

30 DIECKMANN, W., FRANK, W. und SCHLOTTER, C.: Der Einfluß von Rohypnol auf die Atmung.
In: Hügin/Hossli/Gemperle. Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie,
La Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.1975).

31 DIETSCHIY, J.M. and WILSON, J.D.: Cholesterol synthesis in the squirrel monkey: relative rates of synthesis in various tissues and mechanism of control.
J.clin.Invest. 47, 166-174 (1968).

32 DOLE, V.P.: A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J.clin.Invest. 35, 150-154 (1956).

33 DOLE, V.P.: The transport of non-esterified fatty acids in plasma, Symposion. Chemistry of lipids as related to atherosclerosis.
Cleveland, 1957, 189.

34 DUNCOMBE, W.G.: Colorimetric microdetermination of non-esterified fatty acids in plasma.
Clin.Chim.Acta 9, 122-128 (1964).

35 EBERHAGEN, D.: Klinische Chemie und Hämatologie.
Urban & Schwarzenberg, Münch. (1970).

36 EGGSTEIN, M. und KREUTZ, F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe I
Klin.Wschr. 44, 262-267 (1966).

37 EGGSTEIN, M. und KREUTZ, F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe II
Klin.Wschr. 44, 267-270 (1966).

38 EGGSTEIN, M., KNODEL, W., KRÄMER, H. und BAETZNER, P.: Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut nach Adrenalin und ß-Rezeptorenblockern.
Klin.Wschr. 45, 943-950 (1967).

39 ENTENMAN, C. and ZILVERSMIT, D.B.: Removal of plasma phospholipides as a function of the liver. J.biol.Chem. 166, 15 (1946).

40 FAVARGER, P. et GERLACH, J.: Recherches sur la synthèse des graisses à partir d'acétate ou de glucose. Helv.physiol.pharmacol.Acta 13, 96 (1955).

41 FREDRICKSON, D.S.: Sphingomyelin lipidosis. In: The metabolic basis of inherited disease hrsg. v. J.B. STANBURY, N.Y. (1966).

42 FREDRICKSON, D.S. and GORDON, R.S.Jr.: Transport of fatty acids. Physiol.Rev. 38, 585 (1958).

43 FREDRICKSON, D.S. ONO, K. and DAVIS, L.L.: Fat Transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanism and disorders. New Engl.J.Med. 276, 32-38, 94-97, 148-149, 215, 273-275 (1967).

44 FRENCH, J.E. and ROBINSON, D.S.: Removal of lipids from the blood-stream. Brit.med.Bull. 14, 234 (1958).

45 FRIED, R. und HOEFLMAYR, J.: Vereinfachte Methode zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum. Klin.Wschr. 41, 727-732 (1963).

46 FRIEDMAN, M. and MICHAELIS, F.: Production and excretion of cholesterol. Amer.J.Physiol. 164, 789 (1951).

47 FRIEDMAN, M., ROSENMAN, R.H. and CARROLL, V.: Changes in the serum cholesterol and blood clotting time in man. Circulation 17, 852-861 (1958).

48 FUCHS, S. und KREUSCHER, R.H.: Untersuchungen über den Einfluß von Ketamine auf humorale Systeme des Menschen. Anästh.u.Wiederbel. 40, 130-132 (1969).

49 FURMAN, R.H.: In: Pathophysiological and clinical aspects of lipid metabolism, Edit.: G. Schettler and R. Sandwald, Thieme-Verlag Stuttg. (1966) 5.

50 GALETTI, F.: A simple procedure for the colorimetric determination of serum esterified fatty acids. Clin.Chim.Acta 6, 749-753 (1961).

51 GERHARD, W., TESCHKE, R., HEY, H.P. und OEMIG, H.: Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration der Gesamtlipide. Z.prakt.Anästh. 6, 352-357 (1971).

52 GORDON, R.S. and CHERKES, A.: Unesterified fatty acids in human blood plasma. J.clin.Invest. 35, 206-212 (1956).

53 GRUNDY, S.M. and GRIFFIN, A.C.: Effects of periodic mental stress on serum cholesterol levels. Circulation 19, 496-498 (1959).

54 GÜNZLER, W. und PRINZLER, H.-J.: Anaesthesie mit Ketamine bei der operativen Versorgung essentiell hypotoner Patienten. Anaesthesist 22, 268-270 (1973).

55 GURD, F.R.N., ONCLEY, I.L., EDSALL, I.T. and COHN, E.I.: The lipoproteins of human plasma. Discuss.Faraday Soc. 6, 70 (1949).

56 HAEFELY, W., CUMIN, R., KULCSAR, A., POLC, P. und SCHAFFNER, R.: Einige Aspekte der Pharmakologie von Flunitrazepam (Rohypnol).
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 13-26,
Fa. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.75).

57 HALDEMANN, G., WUEST, H.P., HOSSLI, G. und SCHAER, H.:Die Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol) als Praemedikation und Anaesthetikum auf die Hämodynamik bei kreislaufgesunden Patienten.
In: Hügin/Hossli/Gemperle. Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 74-83
Fa. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.75).

58 HALLBERG, D. and ORÖ, L.: Free fatty acids of plasma during spinal anaesthesia in man.
Acta Med.Scand. 178, 281-290 (1965).

59 HAMILTON, R.C., DUNDEE, J.W. and CLARKE, R.S.: Studies of drugs given before anaesthesia XIII: Pentazocine and other opiate antagonists.
Brit.J.Anaesth. 39, 647-656 (1967).

60 HAMMARSTEN, J.F., CATHEY, C.W. and WOLF, S.: Serum cholesterol, diet, and stress in patients with coronary artery disease.
J.clin.Invest. 36, 897 (1957).

61 HASHIMOTO, J.: Effect of anaesthesia on nonesterified fatty acids in human plasma.
Tohoku Med.J. 77, 20-23 (1968).

62 HAVEL, R.J.: Early effects of fasting and or carbohydrate ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man. J.Clin.Invest. 36, 855-859 (1957).

63 HAVEL, R.J.: Catecholamines, in: Lipid Pharmacology. Academc Press, N.Y. (1964).

64 HAVEL, R.J.: Autonomic nervous system and adipose tissue. In: Renold, A.E., and Cahill, G.F., Jr.,: Handbook of Physiology. Baltimore, (1965).

65 HAVEL, R.J.: Some influences of the sympathetic nervous system and insulin on mobilization of fat from adipose tissue. Ann.N.Y.Acad.Sci. 131, 91 (1965).

66 HAVEL, R.J.: The autonomic nervous system and intermediary carbohydrate and fat metabolism. Anaesthesiology 29, 702-712 (1968).

67 HELLER, W. und MÖRL, F.K.: Das Verhalten der Plasmafette nach Frakturen und ihre Beeinflussungsmöglichkeit mit dem Proteinaseninhibitor Trasylol. Med.Welt (1967) Sonderdruck Nr. 35/36, 41-56.

68 HENSCHEL, W.F.: Die Entwicklung der Neuroleptanalgesie bis zu ihrer heutigen Stellung in der Anaesthesie. In: Anaesthesiolog. u.Wiederbeleb. Bd. 9, 2-15, Springer Berlin 1966.

69 HENSEL, I., BRAUN, U., KETTLER, D., KNOLL, D., MARTELL, J. und PASCHENK: Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter Ketamine-Narkose. Anaesthesist 21, 44-49 (1972).

70 HIMMS-HAGEN, J.: Sympathic regulation of metabolism.
Pharmacol.Rev., 18, 217 (1966).

71 HIRSCH, A. und CATTANEO, C.: Beitrag zur Frage der Untersuchungen der Lipidfraktionen des Blutserums.
Klin.Wschr. 1956, 581-586.

72 JASINSKI, D.R., MARTIN, W.R. and HOELDKE, R.D.: Effects of short- and long-term administration of pentazocine in man.
Clin.Pharmacol.Ther. 11, 385-403 (1970).

73 JEWITT, D.E., MAURER, B.J. and HUBNER, P.J.B.: Increased pulmonary arterial pressures after pentazocine in myocardial infarction.
Brit.med.J. 1, 795-796 (1970).

74 JOHNSTON, I.D.A.: The metabolic and endocrine response to injury: a review
Brit.J.Anaesth. 45, 252-255 (1973).

75 KANIARIS, P., LEKAKIS, D. and KASTANAS, D.: Plasma free fatty acid and blood sugar levels in children under halothane anaesthesia.
Act.Anaesth.Hell. 8, 259-268 (1974).

76 KLOSE, R. und PETER, K.: Klinische Untersuchungen über Mononarkosen mit Ketamine bei Brandverletzten.
Anaesthesist 22, 121-126 (1973).

77 KREBS, R. und KERSTING, F.: Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger Narkotika.
Anaesthesist 21, 159-161 (1972).

78 KREUSCHER, H.: Ketamine.
In: Frey/Hügin/Mayrhofer. Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie, 3. Aufl. 280-283, Springer Berlin Heidelberg 1972.

79 KREUSCHER, H. und GAUCH, H.: Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamin auf das kardiovaskuläre System des Menschen.
Anaesthesist 16, 229-233 (1967).

80 KURKA, P.: Klinische Erfahrungen mit Ro 05-4200 in der Anaesthesie.
Anaesthesist, 23, 375-381 (1974).

81 KURKA, P.: Die kombinierte Rohypnol - Stickoxydul - Narkose
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie,
Fa. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.75).

82 LANGREHR, D., ALAI, P., ANDJELKOVIC, A. und KLUGE, I.: Zur Narkose mit Ketamine (CI 581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen.
Anaesthesist 16, 308-318 (1967).

83 LEFFLER, H.H.: Estimation of cholesterol in serum.
Amer.J.clin.Path. 31, 310 (1959).

84 LEUPOLD, F. und WIELAND, H.: Zur Diagnostik und Prophylaxe der Arteriosklerose.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 64, 614-617 (1958).

85 LIPSKY, S.R., McGURIE, J.S.JR., BONDY, P.K. and MAN, E.B.: The rates of synthesis and the transport of plasma fatty acid fractions in man.
J.clin.Invest. 34, 1760-1765 (1955).

86 MANN, G.V. and WHITE, H.S.: The influence of stress on plasma cholesterol levels.
Metabolism 2, 47 (1953).

87 MENG, H.C.: Changes in Lipid Metabolism under Stress.
Anaesthesiol.u.Wiederbel., Bd. 58 (1972).

88 MONTEL, H., STARKE, K., GÖRLITZ, B.D. und SCHÜMANN, H.J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung des Ketamins auf periphere sympath. Nerven.
Anaesthesist 22, 117-120 (1973).

89 MONSTERT, J.W., EVERS, J.L., HOBLIKA, G.H., MOORE, R.H. and MURPHY, G.P.: Circulatory effects of analgesic and neuroleptic drugs in patients with chronic renal failure under going maintenance dialysis.
Brit.J.Anaesth. 42, 501-513 (1970).

90 NAHAS, G.G. and POYART, C.: Effect of arterial pH alteration on metabolic activity of norepinephrine.
Am.J.Physiol. 212, 765-772 (1967).

91 DE OLIVEIRA, A.A.M.: Ro 5-4200 - Emprego em indução anestesica.
Rev.Bras.Anestesiol. 23, 72-77 (1973).

92 OLTHOFF, D. und KUNZE, D.: Das Verhalten der Serumphosphatide unter der Wirkung von Muskelrelaxantien.
Anaesthesist 16, 280-282 (1967).

93 OLTHOFF, D. und KUNZE, D.: Bestimmung der Cholesterinfraktionen des Serums unter Narkose.
Anaesthesist 17, 33-34 (1968).

94 ORÖ, L., WALLENBERG, L.R. and BOLME, P.: Influence of electrical supramedullary stimulation on the plasma level of free fatty acids, blood pressure and heart rate in the dog. Acta Med.Scand. 178, 697-711 (1965).

95 OYAMA, T. and TAKAZAWA, T.: Effects of Halothane Anaesthesia and Surgery on Human Growth Hormone and Insulin Levels of Plasma.
Brit.J.Anaesth. 43, 573-580 (1971).

96 OYAMA, T., MATSUMOTO, F. and KUDO, T.: Effects of Ketamine on Adrenocortical Function in man.
Anaesth.Analg.Curr.Res. 49, 697-700 (1970).

97 OYAMA, T., MATSUKI, A. und KUDO, M.: Effects of enflurane anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man.
Anaesthesia, 27, 179-184 (1972).

98 OYAMA, T., TAKIGUCHI, M. and SATO, K.: Effects of Droperidol-Pentazocine-N_2O Anaesthesia on Adrenocortical Function in Man.
Canad.Anaesth.Soc.J. 18, 298-303 (1971).

99 PETER, K., ALTSTAEDT, F., HOLLMANN, G., KLOSE, F. und MAYR, J.: Verhalten der Katecholaminspiegel im Blut während intravenöser Narkose mit Ketamin beim Hund.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, 59-62, Springer Berlin Heidelberg 1969.

100 PODLESCH, I.: Blutgasanalysen während Ketamine-Narkose unter Berücksichtigung von Praemedikation und Nachinjektion.
Anaesth.und Wiederbel. 40, 133-135 (1969).

101 PODLESCH, I. und ZINDLER, M.: Erste Erfahrungen mit dem Phencyclidinderivat Ketamine (CI 581), einem neuen intravenösen und intramuskulären Narkosemittel.
Anaesthesist 16, 290-308 (1967).

102 RANDLE, P.JR., GARLAND, P.B., HALES, C.N. and NEWSHOLME, E.A.: The glucose fatty-acid cycle.
Lancet 1963 I, 785-789.

103 ROSELL, S.: Release of free fatty acids from subcutaneous adipose tissue in dog following sympathetic nerve stimulation.
Acta Physiol.Scand. 67, 343-350 (1966).

104 RUDOLPH, P., BARTOSCHEK, M., WEISHAAR, H.D. und HESSE, R.: Das Verhalten des Fettstoffwechsels während Thiopental-Lachgas- und Halothannarkose sowie Neuroleptanalgesie.
Z.prakt.Anästh. 7, 250-262 (1972).

105 SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
4. Aufl., Springer Berlin Heidelberg 1973.

106 SCHETTLER, G.: Lipidosen. In:
Handbuch innere Med., VII/2, Springer Verl. (1955).

107 SCHMIDT, F.H. und VON DAHL, K.: Zur Methode der enzymatischen Neutralfettbestimmung in biologischem Material.
Z.klin.Chem. 6, 156-159 (1968).

108 SCHUH, F.T.: Nebenwirkungen von Lachgas.
Anaesthesist 24, 392-399 (1975).

109 SCHULZE, G.: Das Lipoidsyndrom und die essentielle Hyperlipämie.
Springer Verl. (1958).

110 SCHUMACHER, W., ILGAZ, E., MUNTASSER, H. und FADIKA, G.: Ketanest als Einleitungsanaesthetikum zur Neurolept-anaesthesie
Anaesthesist 23, 369-374 (1974).

111 SCOTT, M.E. and ADGEY, M.B.: Circulatory effect of intravenous pentazocine in patients with acute myocardial infarction.
Curr.Ther.Res. 13, 81 (1971).

112 SEIDEL, D.: Plasmalipoproteine - Funktion und Charakterisierung, In: Fettstoffwechsel, hrsg. v. G.Schettler, Thieme, Stuttg. (1971).

113 SPILLER, P. BOTH, A., MERTENS, H.M., SCHELBERT, H.R. und KREUZER, H.: Die Wirkung von Pentazocin auf den kleinen Kreislauf.
Med.Welt, 24, 1002-1003 (1973).

114 STOLTZ, C. und HELLER, W.: Stoffwechseluntersuchungen unter Ketamin.
In: Gemperle/Kreuscher/Langrehr.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, 300-302, Springer Berlin Heidelberg 1973.

115 STOVNER, J., ENDRESEN, R. and OSTERUD, A.: Intravenous anaesthesia with a new benzodiazepine Ro 5-4200.
Acta Anaesthesiol.Scand., 17, 163-169 (1973).

116 STUMPF, CH., GOGOLAK, G., HUCK, S. und ANDICS, A.: Wirkung zentral dämpfender Pharmaka auf die Stickoxydul-Narkose.
Anaesthesist 24, 264-268 (1975).

117 SZAPPANYOS, G.G., BOPP, P. and FOURNET, P.C.: The use and advantage of "Ketalar" (CI 581) as anaesthetic agent in pediatric cardiac catheterisation and angiocardiography.
Anaesthesist 18, 365-367 (1969).

118 TESCHKE, R., HEY, H.P., GERHARD, W. und OEHMIG, H.: Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration des Cholesterins.
Z.prakt.Anäst. 60, 345-351 (1971).

119 TESCHKE, R. und OEHMIG, H.: Halothan und Fettstoffwechsel.
Anaesthesist, 21, 171-177 (1972).

120 THANNHAUSER, S.J.: Lipidosis, 3rd ed.
Grune & Stratton, New York - Lond. (1958).

121 TORDA, T.A., McCULLOCH, C.H. and KELLY, A.J.: The interaction of pentazocine and pethidine in anaesthetized man.
Anaesth.Intens.Care, 1, 235-239 (1973).

122 TORNETTA, F.J. and TAMAKI, H.T.: Halothane Jaundice and Hepatotoxicity.
I.Amer.med.Ass. 184, 658-660 (1963).

123 TURNER, M.E. and GIBSON, R.B.: A study of the protein-lipid combinations in blood and body fluids.
J.clin.Invest. 11, 735 (1932).

124 URDINOVIC, S.: Erfahrungen mit Rohypnol in der Allgemeinanaesthesie.
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 161-165,
Fa. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.75).

125 VAPAALTO, H., MAKELAINEN, A. and NIKKI, P.: Studies on some metabolic effects of Halothane. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path.Pharmak. 274, (1972), Suppl.R119.

126 VAPAALTO, H., MAKELAINEN, A. and NIKKI, P.: Metabolic effects of Halothane and Methoxyfluorane.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak.Suppl. R 83, 277 (1973).

127 VETTER, K. und GRIESCHE, H.: Beitrag zum Verhalten einiger Serumfermente nach operativen Eingriffen.
Z.ges.inn.Med. 14, 485-488 (1959).

128 VONTIN, H., HELLER, W. und SCHORER, R.: Analgosedierung und Ataranalgesie: Untersuchungen über Rohypnol und Kombinationen mit Analgetika. In:
Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 149-160,
Fa. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.75).

129 WADSTRÖM, L.B.: Effect of trauma on plasma lipids.
Acta chir.scand., 115 409. (1958).

130 WADSTRÖM, L.B.: Changes in the Concentration of unesterified fatty acids, glycerides and phospholipids in human plasma following operation.
Acta chir.scand. 116, 167-180 (1958).

131 WATSON, D.: A simple method for the determination of serum cholesterol.
Clin.chim.Acta 5, 637-643 (1960).

132 WENDEL, H.A.: Pentazocine dependence: facts and fancy.
Med.Counterpoint 3, 9 (1971).

133 WERTLAKE, P.T., WILCOX, A.A., HALEY, M.I. and PETERSON, J.E.: Variation on serum lipids during mental and emotional stress.
Circulation 18, 798 (1958).

134 WHO EXPERT COMMITTEE ON DRUG DEPENDENCE: Wld.Hlth.Org. techn.Rep.Ser. No. 407, (1969).

135 WHO SCIENTIFIC GROUP ON OPIATES AND THEIR ALTERATES FOR pain and cough relief: WHO Techn.Rep.Ser., No. 495, (1971).

136 ZAK, B., DICKENMAN, R.C., WHITE, E.G., BURNETT, H. and CHERNEY, P.J.: Rapid estimation of free and total cholesterol. Amer.J.clin.Path., 24, 1307-1315 (1954).

137 ZILVERSMIT, D.B. and DAVIS, A.K.: Microdetermination by trichloracetic acid precipitation. J.Lab.Clin.Med. 35, 155-160 (1950).

138 ZÖLLNER, N.: Thannhauser's Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 2.Aufl.Thieme, Stuttg. (1957).

139 ZÖLLNER, N.: Die Normalwerte der Plasmalipoide. Deutsch.med.Wschr. 84, 386-392 (1959).

140 ZÖLLNER, N. und EBERHAGEN, D.: Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut. Springer, Berl.-Heidelb. (1965).

Für die Überlassung des Themas und für die hilfreiche Beratung, möchte ich mich an dieser Stelle bei Prof. Dr. Heller und bei Dr. Vontin bedanken.

Dem Personal des Laboratoriums der Chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen danke ich für die Kollegialität und Hilfe während meiner experimentellen Tätigkeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Schwägerin, die die mühevolle Arbeit des Schreibens dieser Arbeit mit Schreibmaschine auf sich genommen hat.

LEBENSLAUF

Am 19. Mai 1949 wurde ich, Paul Werner Kronwitter, als Sohn des Paul Kronwitter und dessen Ehefrau Luise, geb. Lichtenstern in Dillingen/Donau geboren.
Dort besuchte ich die Volksschule und legte nach dem Wechsel in das Albertus Magnus Gymnasium in Lauingen/Donau im Juni 1970 die Reifeprüfung ab.
Im Sommersemester 1971 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde in Tübingen. Nach 2 Semestern legte ich das Vorphysikum ab, im Oktober 1973 die zahnärztliche Vorprüfung und am 18. Juni 1976 die zahnärztliche Prüfung. 1974 begann ich mit dem experimentellen Teil dieser Dissertation, der im Herbst 1976 beendet war.